



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE NEFES DARLIĞI İLE ACİL
SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA OPERA / MEWS SKORLAMALARI
VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Yasin UĞUR

Acil Tıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Bahadır Taşhdere

İSTANBUL- ARALIK 2021



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE NEFES DARLIĞI İLE ACİL
SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA OPERA / MEWS SKORLAMALARI
VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Yasin UĞUR

Acil Tıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Bahadır Taşhdere

İSTANBUL- ARALIK 2021

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Yasin UĞUR, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "COVID-19 Pandemisi Döneminde Nefes Darlığı İle Acil Servise Başvuran Hastalarda Opera / Mews Skorlamaları Ve Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Bahadır Taşhdere

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

:Doç. Dr. Bedia GÜLEN

Medipol Üniversitesi

Teslim Tarihi : 30/12/2021

Savunma Tarihi : 11/01/2022

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “COVID-19 Pandemisi Döneminde Nefes Darlığı İle Acil Servise Başvuran Hastalarda Opera / Mews Skorlamaları Ve Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Bahadır TAŞLIDERE'nin sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim

Dr. Yasin UĞUR

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecinde teorik ve klinik yaklaşımlarıyla bizlere yol gösteren, sürekli desteğini yanımızda hissettiğimiz ve bu mesleği sevdiren değerli hocam; Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ'e teşekkürü borç bilirim.

Asistanlığımın başından beri engin bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, maddi ve manevi destek ve yardımlarıyla asistanlık ve tez sürecimi kolaylaştıran anabilim dalı öğretim üyemiz Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bahadır TAŞLIDERE'ye teşekkür ederim.

Hem akademik birikimi hem insani yönüyle örnek almaya çalıştığım, her zaman daha iyi birer hekim olmamız için bizi her zaman bilgisi ve manevi destekleri ile motive eden Doç. Dr. Bedia GÜLEN'e teşekkür ederim.

Eğitim dönemimi beraber geçirdiğim, dostluğu ve samimiyeti ile her daim yanımda olan ve beni motive eden Dr. Liljana MEHMETAJ, Dr. Ayşe Büşra ÖZCAN, Dr. Ervin İBRAHİMOV, Dr. Ahmet Taha ÖZATAK, Dr. Ahmet Umur AKA, Dr. Ahmet ATSIZ, Dr. Ömer Faruk KOÇ'a ve her biri birbirinden kıymetli çalışma arkadaşlarıma, ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın başından beri sevgisini, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, asistanlık sürecimde ve hayatımın her anında her daim yanımda olan sevgili eşim İlknur'uma çok teşekkür ederim.

Yine hayat boyu desteklerini her zaman arkamda hissettiğim, benim bugünlere ulaşmamda büyük pay sahibi olan anneme, babama ve abime her zaman gösterdikleri destek, anlayış ve sabırları için teşekkürü borç bilirim.

Dr. Yasin UĞUR

İÇİNDEKİLER

Sayfa

| | |
|---|------|
| BEYAN FORMU..... | iii |
| TEŞEKKÜR..... | iv |
| İÇİNDEKİLER..... | v |
| TABLO LİSTESİ..... | vii |
| ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ..... | viii |
| KISALTMALAR..... | ix |
| ÖZET..... | xii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ..... | 16 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 19 |
| 2.1.COVID-19..... | 19 |
| 2.2.COVID-19 YAPISI..... | 19 |
| 2.3.COVID-19 KLİNİK ÖZELLİKLERİ..... | 22 |
| 2.3.1.SOLUNUM SİSTEMİ..... | 25 |
| 2.3.2.NÖROLOJİK SİSTEM..... | 29 |
| 2.3.3.KARDİYOVASKÜLER SİSTEM..... | 31 |
| 2.3.4.SİTOKİN FIRTINASI..... | 35 |
| 2.3.5.TROMBOEMBOLİZM..... | 37 |
| 2.4.LABORATUVAR BULGULARI..... | 38 |
| 2.5.GÖRÜNTÜLEME VE RADYOLOJİK BULGULAR..... | 43 |
| 2.6.COVID-19 TANI YÖNTEMLERİ..... | 45 |
| 2.7.COVID-19 TEDAVİ YAKLAŞIMLARI..... | 47 |
| 2.7.1.COVID-19 FARMAKOLOJİK TEDAVİLER..... | 47 |
| 2.7.2.COVID-19'DA OKSİJENİZASYON VE | 51 |
| VENTİLASYON YÖNETİMİ | |
| 2.7.3.COVID-19'UN HASTALIĞIN ŞİDDETİNE GÖRE YÖNETİMİ...52 | |
| 2.8.COVID-19 AŞI ÇALIŞMALARI..... | 54 |
| 2.9.COVID-19'DAN KORUNMA YÖNTEMLERİ..... | 57 |

| | |
|--|-----|
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM..... | 60 |
| 4.BULGULAR..... | 64 |
| 5.TARTIŞMA..... | 77 |
| 6.SONUÇ..... | 82 |
| 7.KAYNAKLAR..... | 83 |
| 8.ÖZGEÇMİŞ..... | 100 |
| 9.EKLER..... | 101 |
| 9.1.EK-1:ETİK KURUL KARARINA İLİŞKİN BELGELER..... | 101 |



TABLO LİSTESİ

Tablo 2-1: COVID-19 Hastalarında görülebilecek semptomlar

Tablo 2-2: COVID-19 Tanılı hastalarda bazı klinik bulguların görülme oranları

Tablo 2-3: COVID-19 Tanılı hastalarda bazı nörolojik bulguların görülme oranları

Tablo 4-1: Tüm hastaların klinik geçmiş bilgileri, geliş semptomları ve vital bulgular

Tablo 4-2: Hastaların laboratuvar bulguları

Tablo 4-3: Hastaların mortalitesine göre başvuru anında şikayet gün sayısının karşılaştırılması

Tablo 4-4: Hastaların geliş semptomlarına göre aldığı öntanılar

Tablo 4-5: Hastaların PCR sonuçlarına göre BT lezyon yeri, tutulum şekli, dansite ve diğer bulguların dağılımı

Tablo 4-6: Hastaların yoğun bakıma ünitesine yatmasına göre BT lezyon yeri, tutulum şekli, dansite ve diğer bulguların dağılımlarının karşılaştırılması

Tablo 4-7: Hastaların mortalite durumlarına göre BT lezyon yeri, tutulum şekli, dansite ve diğer bulguların dağılımlarının karşılaştırılması

Tablo 4-8: MEWS Skorunun <4 ve ≥ 4 olmasına göre yoğun bakıma ünitesine yatma ve mortalite durumlarının karşılaştırılması

Tablo 4-9: OPERA Skorunun <6 ve ≥ 6 olmasına göre yoğun bakım ünitesine yatma ve mortalite durumlarının karşılaştırılması

Tablo 4-10: MEWS ve OPERA skorlarının kesim değerlerine göre yoğun bakıma yatış ve mortaliteyi tahmin etmedeki sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerlerinin karşılaştırılması

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 2-1: Koronavirüs Şematik yapısı

Şekil 2-2: Toraks BT'de COVID-19 hastalarında izlenen buzlu cam alanları

Grafik 2-1: COVID-19 inkübasyon süresi



CRP: C Reaktif Protein
CAR: Kimerik Antijen Reseptör
IL-6: İnterlökin 6
CBC: Tam Kan Sayımı
PT: Protrombin Zamanı
aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
LDH: Laktat Dehidrojenaz
ALT: Alanin Aminotransferaz
AST: Aspartat Aminotransferaz
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
IL-8: İnterlökin 8
TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa
NLR: Nötrofil / Lenfosit Oranı
DIC: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi
IL-1ra: İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
IP-10: İnterferon Gama Kaynaklı Protein-10
MCP-3: Monosit Kemotaktik Protein-3
RT-PCR: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
BT: Bilgisayarlı Tomografi
BTSI: British Society of Thoracic Imaging
RSNA: Kuzey Amerika Radyoloji Derneği
STR: Torasik Radyoloji Derneği
ACR: Amerikan Radyoloji Koleji
BCO: Buzlu Cam Opasiteleri
NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi

BAL: Bronkoalveoler Lavaj
FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
EUA: Acil Kullanım İzni
HIV: Human Immundeficiency Virüs
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
REGN: Regeneron
IFN: İnterferon
NIPPV: İnvaziv Olmayan Pozitif Basıncılı Ventilasyon
IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
HFNC: Yüksek Akışlı Nazal Kanül
OSAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü
mRNA: Haberci Ribonükleik Asit
ICD: Uluslararası Tanı Kodlaması
ÖBS: Ölüm Bildirim Sistemi
WMA: Dünya Tıp Birliği
MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi
WBC: Lökosit Sayısı
BUN: Kan Üre Azot
Na: Sodyum
K: Potasyum
MEWS: Modifiye Early Warning Score
PPD: Pozitif Prediktif Değer
NPD: Negatif Prediktif Değer
ROC: Receiver Operating Charesteristic

COVID-19 PANDEMİSİ DÖNEMİNDE NEFES DARLIĞI İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA OPERA / MEWS SKORLAMALARI VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş ve Amaç: Amerikan Toraks Topluluğu nefes darlığını "kişinin subjektif bir deneyimi" olarak tanımlar. Birden çok fizyolojik, psikolojik, sosyal ve çevresel faktör arasındaki etkileşimlerden, ikincil fizyolojik ve davranışsal tepkilerden kaynaklanabileceği öngörülmüştür. 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Çin'de başlayan ve tüm dünyada sürekli artan vaka sayısı nedeniyle şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) salgınını bir pandemi olarak ilan etti. Çalışmamızda COVID-19 pandemisi döneminde nefes darlığı ile acil servise başvuran hastalarda OPERA skorlaması, MEWS skorlaması ve görüntüleme bulgularının karşılaştırılarak aralarındaki farklılıklar ve benzerliklerin ortaya konulup hastaların aldığı tanılar, prognoz ve sağkalımının tahmini hususundaki bulguların araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Retrospektif kesitsel olarak planlanan çalışmamıza bir üniversite acil servisine nefes darlığı ile başvuran 271 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların MEWS ve kendi geliştirdiğimiz OPERA skorlamaları yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite açısından karşılaştırıldı. Bununla birlikte hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, bilinen kronik hastalıkları, başvuru şikayetinin başladığı süre, acil servis başvuru anındaki vital bulguları, hemogram parametreleri, biyokimyasal parametreler, serolojik testler, koagülasyon parametreleri ve çekilen bilgisayarlı tomografinin (BT) ayrıntılı bulguları tarandı. Hastalar aldıkları tanı, yoğun bakım ihtiyacı ve iki aylık sağkalım açısından analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamızda acil servise nefes darlığı ile başvuran hastaların tanıları 83 (%30.6) COVID-19, 30 (%11.1) dekompanse kalp yetmezliği, 46 (%17.0) diğer akciğer enfeksiyonu, 17 (%6.2) KOAH atağı, 11 (%4.1) malignite, 6 (%2.2) pulmoner emboli ve 78 (%28.8) diğer olarak görüldü. Hastaların iki aylık sağkalımı ve yoğun bakım ihtiyacı BT bulguları ile karşılaştırıldı. Lezyon dağılımı ve tutulum şekline göre bilateral (%86.2) ve yama tarzı (%61.5) tutulumun fazla olduğu durumlarda yoğun bakım ihtiyacının ve mortalitenin daha fazla olduğu saptandı. Hava bronkogramı (%26.2), konsolidasyon (%31), lenfadenopati (%71.4) ve plevral

efüzyonun (%57.1) eşlik ettiği tablolarda ise iki aylık sağkalım daha azdı ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların acil servise başvuruları sırasındaki vital bulguları Modifiye Early Warning Score (MEWS) ile değerlendirildi. MEWS skoru için 4 değeri sınır olarak belirlendiğinde yoğun bakıma yatanlar MEWS skoru <4 olanlarda 21 (%14.1) hasta iken, MEWS skoru ≥ 4 olanlarda 48 (%39.3) olarak tespit edildi. Yine MEWS skoru <4 olan hastaların 9 (%6.0)'u mortal seyrederken bu sayı MEWS skoru ≥ 4 olanlarda 34 (%27.9) olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bizim geliştirdiğimiz skorlama sisteminde hastanın oksijen saturasyonu, predispozan faktörler (ek hastalıklar), efüzyon varlığı, radyolojik bulgular ve yaşa bakıldı. Skorlama sistemimizi içinde bulunan faktörlerin baş harflerini İngilizce olarak OPERA (Oxygen, Predisposing factors, Effusion, Radiology, Age) şeklinde isimlendirdik. Bu skorlama tablosu için uygulanan ROC analizi neticesinde sınır değeri 6 olarak kabul edildi. OPERA skoru sınır değeri açısından hastaların yoğun bakım ünitesine yatış durumları incelendiğinde OPERA skoru <6 olup yoğun bakıma yatan 27 (%12.8) hasta iken bu sayı ≥ 6 olanlarda 52 (%37.7)'dir. OPERA skoru sınır değerine göre mortalite sayıları incelendiğinde OPERA skoru <6 olan hastaların 4 (%3.0)'ü mortal seyrederken bu sayı OPERA skoru ≥ 6 olanlarda 39 (%28.3)'dur ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). MEWS skorunun yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda sensitivitesi %69.6, spesifitesi %63.4 iken mortal seyreden grupta ise sensitivitesi %79.1, spesifitesi %61.4 bulundu. OPERA skorlamasında ise yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda sensitivite %75.4, spesifite %57.4 iken mortal seyreden grupta sensitivite %90.7, spesifite %56.6 olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda pandemi döneminde acil servise nefes darlığı ile başvuran hastaların şikayetine, vital parametrelerine, tomografi bulgularına göre tanı ve prognoz hakkında erken fikir elde edilebileceği gösterilmiştir. Bizim yeni geliştirdiğimiz OPERA skorlamasının MEWS'e kıyasla yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda %75.4 mortal seyreden hastalarda %90.7 ile daha sensitif olduğu saptanmıştır. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar, COVID-19 tanı, tedavi ve prognozu öngörmede yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler; COVID-19, dispne, prognoz

COMPARISON OF OPERA / MEWS SCORINGS AND IMAGING FINDINGS IN PATIENTS APPLYING TO THE EMERGENCY DEPARTMENT WITH DYSPNEA DURING THE COVID-19 PANDEMIC PERIOD

SUMMARY

Introduction and Aim: The American Thoracic Society defines shortness of breath as "a person's subjective experience." It has been predicted that it may result from interactions between multiple physiological, psychological, social and environmental factors and secondary physiological and behavioral responses. On March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) declared the outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as a pandemic, due to the number of cases that started in China and is constantly increasing all over the world. In our study, it was aimed to compare the differences and similarities between the OPERA scoring, MEWS scoring and imaging findings in patients who applied to the emergency department with shortness of breath during the COVID-19 pandemic, and to investigate the findings regarding the diagnosis, prognosis and survival of the patients.

Methods: Our retrospective cross-sectional study included 271 patients who presented to a university emergency department with dyspnea. The MEWS and our own developed OPERA scores of the patients included in the study were compared in terms of need for intensive care and mortality. In addition, demographic characteristics of the patients such as age and gender, known chronic diseases, the time of onset of the complaint at admission, vital signs at the time of admission to the emergency department, hemogram parameters, biochemical parameters, serological tests, coagulation parameters and detailed findings of computed tomography (CT) were scanned. Patients were analyzed in terms of their diagnosis, need for intensive care, and two-month survival.

Results: In our study, the diagnoses of the patients who presented to the emergency department with dyspnea were 83 (30.6%) COVID-19, 30 (11.1%) decompensated heart failure, 46 (17.0%) other lung infections, 17 (6.2%) COPD attacks, 11 (4.1%) malignancies, 6 (2.2%) pulmonary embolism and 78 (28.8%) other. The two-month survival of the patients and the need for intensive care were compared with the CT findings. It was determined that the need for intensive care and mortality were higher in cases with bilateral (86.2%) and patchy (61.5%) involvement according to the lesion

distribution and involvement type. Two-month survival was lower in the pictures accompanied by air bronchogram (26.2%), consolidation (31%), lymphadenopathy (71.4%) and pleural effusion (57.1%), and the differences were statistically significant ($p<0.001$). The vital signs of the patients at the time of admission to the emergency department were evaluated with the Modified Early Warning Score (MEWS). When the value of 4 was determined as the limit for the MEWS score, 21 (14.1%) patients with a MEWS score of <4 were admitted to the intensive care unit, and 48 (39.3%) patients with a MEWS score ≥ 4 . Again, 9 (6.0%) of the patients with a MEWS score of <4 were mortal, while this number was found to be 34 (27.9%) in those with a MEWS score of ≥ 4 , and the difference was statistically significant ($p<0.001$). In the scoring system we developed, the patient's **O**xxygen saturation, **P**redisposing factors (Additional Diseases), **E**ffusion, **R**adiological findings and **A**ge were evaluated. We named our scoring system as OPERA by taking the first letters of the factors in English. As a result of the ROC analysis applied for this scoring table, the cut-off point was accepted as 6. When the hospitalization status of the patients in the intensive care unit was examined in terms of the OPERA score cutoff value, 27 (12.8%) patients with an OPERA score were <6 , while this number was 52 (37.7%) in those with ≥ 6 . When the mortality numbers were analyzed according to the OPERA score cut-off value, 4 (3.0%) of the patients with OPERA score <6 were mortal, while this number was 39 (28.3%) in those with OPERA score ≥ 6 , and the differences were statistically significant ($p<0.001$). While the sensitivity of the MEWS score was 69.6% and specificity 63.4% in the patients who needed intensive care, the sensitivity was 79.1% and the specificity was 61.4% in the mortal group. In the OPERA scoring system, the sensitivity was 75.4% and specificity 57.4% in the patients who needed intensive care, while the sensitivity was 90.7% and the specificity 56.6% in the mortal group.

Conclusion: In our study, it has been shown that an early idea about the diagnosis and prognosis can be obtained according to the complaints, vital parameters and tomography findings of patients who applied to the emergency department with shortness of breath during the pandemic period. Compared to MEWS, our newly developed OPERA scoring was found more sensitive with a mortality rate of 90.7% in patients requiring intensive care, with a mortality rate of 75.4%. More comprehensive studies need to diagnosis, treatment and prognosis of COVID-19.

Keywords; COVID-19, dyspnea, prognosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Amerikan Toraks Topluluğu nefes darlığını "kişinin sübjektif bir deneyimi" olarak tanımlar. Yoğunluğu değişen niteliksel olarak farklı hislerden oluşan solunum rahatsızlığı olarak nitelendirilmiştir . Birden çok fizyolojik, psikolojik, sosyal ve çevresel faktör arasındaki etkileşimlerden, ikincil fizyolojik ve davranışsal tepkilerden kaynaklanabileceği öngörülmüştür (1).

Dispne muayenehane ve hastane acil servislerinde genel olarak yaygın bir semptomdur. Nefes darlığı şikayeti ile acil servise başvuran hastalar hastaların %7,4'ünü oluşturmaktadır (2). Kronik nefes darlığı olan hastaların %15-%50 si bir kardiyoloji uzmanı, hemen hemen %60'ı ise göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmektedir (3).

Nefes darlığı ile başvuran hastanın semptomları daha kesin bir sınıflandırma için ayırıcı tanıda yardımcı olur. Dikkate alınması gereken birden fazla kriter mevcuttur (4). Bu kriterler başlangıç zamanı, oluşma durumu ve patogenezi olmak üzere üç değişkenden oluşur. Başlangıç zamanına göre nefes darlığı; akut veya kronik (4 haftadan uzun süren), aralıklı ya da kalıcı ve ataklar şeklinde olmasına göre sınıflandırılır. Oluşma durumuna göre nefes darlığı ise 5 başlıkta incelenir. Bunlar da dinlenme halinde, eforla, eşlik eden duygusal stresle, vücut pozisyonuna bağlı, özel maruziyet sonrası gelişen nefes darlıkları olarak tanımlanmıştır. Patogenezine göre ise kardiyovasküler sistem kaynaklı, solunum sisteminden kaynaklı, hem kardiyovasküler sistem hem solunum sisteminden kaynaklı, zihinsel kaynaklı ve diğer nedenler (anemi, tiroid fonksiyon bozukluğu...) olarak sınıflandırılmaktadır. Dispnenin teşhisi ve tedavisi bazen eşzamanlı altta yatan hastalık, yaş ve morbid hastalık varlığıyla daha zor hale gelir (5).

Acil servise nefes darlığı ile başvuran hastaların %16,5'i Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), %16,1'i kalp yetmezliği, %8,8'i pnömoni, %5,3'ü miyokard enfarktüsü, %4,9'u atriyal fibrilasyon ve flutter, %3,3'ü malignite, %3,3'ü de pulmoner emboli tanısı ile takip edilmiştir (5).

11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çinde başlayan ve tüm dünyada sürekli artan vaka sayısı nedeniyle şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) salgınını bir pandemi olarak ilan etti (6). SARS-CoV-2 yine Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) koronavirüs ile ilgili bulgulara benzer şekilde birincil insan enfeksiyonlarını başlattığına inanılan türler arası ve ardından insandan insana bulaşma yoluyla yayılıyor. Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19)'un vaka ölüm oranı SARS (yaklaşık% 10) ve MERS (yaklaşık% 40) oranlarından daha düşük olmasına rağmen, COVID-19 ile ilişkili pandemi tüm dünyada çok daha şiddetli oldu. COVID-19 salgını hükümetler, bireyler ve tüm toplum için önemli bir salgın sınavını temsil etmektedir (7).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, diğer koronavirüslere benzer şekilde temel olarak ateş, öksürük ve asteni gibi grip benzeri semptomlarla karşımıza çıkmaktadır (8). Tüm yaş gruplarında hastalık ciddi akciğer hasarı olarak tanımlanmış olmasına rağmen, yaşlılar veya morbiditeye sebebiyet veren hastalığı olan bazı yüksek riskli kişilerde, virüsün ciddi rahatsızlıklara neden olma olasılığı daha yüksektir. Bu rahatsızlıklar ağır pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ardından şiddetli akut solunum yetmezliği ve yüksek ölüm oranlarından sorumlu olan çoklu organ yetmezliğidir. Tipik olarak, COVID-19'dan etkilenen bireyler çeşitli boyutlarda dispne ve radyolojik belirtiler ile kendilerini gösterirler (9,10).

COVID-19 enfeksiyonu semptomları yaklaşık 5.2 günlük bir kuluçka döneminden sonra hastalarda belirti göstermektedir (11). COVID-19'un başlangıcından itibaren ölüme kadar geçen süre ortanca değeri 14 gün olmak üzere 6 ile 41 gün arasında değişiklik göstermektedir. COVID-19 hastalığının başlangıcındaki en yaygın semptomlar nefes darlığı, halsizlik, ateş, öksürük, iştahsızlık, miyalji ve yorgunluktur. Diğer semptomlar ise balgam, kusma, baş ağrısı, ishal, hemoptizi ve lenfopenidir (12,13,14). Enfeksiyondan şüphelenilen hastalar için kapsamlı laboratuvar testleri yardımcı olmaktadır (15). Kesin tanıyı ise bronkoalveoler lavaj sıvısı veya kombine nazal ve farenks sürüntüsü üzerinde tam genom dizilimi ve filogenetik analiz COVID-19 enfeksiyonunun tanısını koymaktadır (16).

COVID-19'u diğer sık görülen nefes darlığı yapan hastalıklardan ayırt etmek klinikte çok önemli ve zordur. COVID-19 ile tüm nefes darlığına yaklaşım stratejimiz

değişmiştir. Eski alışkanlıklarımız ile nefes darlığı olan hastalara ilk yaklaşımda bulunamayız. Bu çalışma COVID-19 pandemisi döneminde nefes darlığı ile acil servise başvuran hastalarda OPERA skorlaması, MEWS skorlaması ve görüntüleme bulgularının karşılaştırılarak aralarındaki farklılıklar ve benzerliklerin ortaya konulup hastaların aldığı tanılar, prognoz ve sağkalımının tahmini hususundaki bulguların araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

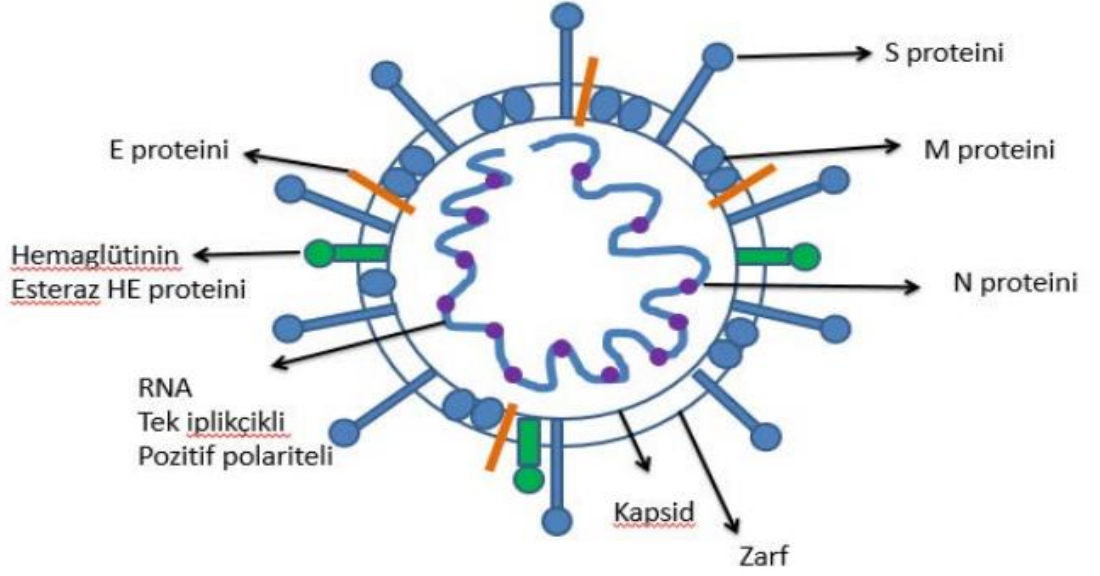
2.1. COVID-19

SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgını, DSÖ tarafından Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak isimlendirilmiş ve bu hastalık yaygın bir şekilde tüm dünyaya sıçramıştır. 11 Mart 2020 tarihinde birçok insanın mortal seyretmesiyle Dünya Sağlık Örgütü bu hastalığı pandemi olarak nitelendirmiştir (17)

COVID-19 hastalığı coronaviridea ailesinin yeni bir türünün sebebiyet verdiği ve öncelikle Aralık 2019'da Çin'in Wuhan bölgesinde saptanan damlacık yolu ile solunum sistemini etkileyen bir hastalıktır. Bu enfeksiyon bulaş açısından tehlikelidir ve spesifik semptomları ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığıdır. 2019 yılının son haftalarında çıktığı bölgede ilk bildirilen COVID-19 hastasından bu zamana, COVID-19 durdurulamaz şekilde ülkenin diğer bölgelerine ve sonrasında dünyanın tüm ülkelerine sıçramış ve dünya üzerinde bir salgına sebebiyet vermiştir (18).

2.2. COVID-19 Yapısı

Koronavirüsler 65-125 nm çapındadır, nükleik asit olarak yaklaşık 30 kbs uzunluğunda tek sarmallı Ribonükleik Asit (RNA) içerir ve tüm koronavirüsler viral replikasyon, nukleokapsid ve spike (S) proteinlerini kodlayan kendine has genetik ürünleri barındırmaktadır (19). SARS-CoV-2 kendi familyası ile aynı şekildedir. S proteini ve diğer poliproteinler, nükleoproteinler ve membran proteinlerini yapısında barındırmaktadır (20) (Şekil 1). İnsanlarda enfeksiyona neden olan 6 çeşit koronavirüs saptanmıştır. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS'den sonra insanlarda hastalık oluşturduğu bildirilen yedinci koronavirüs olarak hayatımıza girmiştir (21).



Şekil 2.1: Koronavirüs Şematik Yapısı (Kaynak: Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. *Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. Viruses.* 2019 Jan 14;11(1)).

i) Transmisyon

Yeni tip koronavirüs Çin'in Wuhan kentinde bulunan yarasa, yılan, rakun köpeği gibi hayvanların satıldığı bir canlı hayvan pazarında ortaya çıkmış ve hızla tüm dünyaya yayılmıştır. SARSCoV-2'nin hayvansal konağı tam olarak doğrulanmamakla birlikte yapılan çalışmalara göre kaynağın yarasalar olabileceği düşünülmektedir (22). Genetik bir yöntemin kullanıldığı bir çalışmada SARS-CoV-2'nin gen sekansı ile yarasa koronavirüsü arasında 96% oranında uyuma olduğu tespit edilmiştir (23). Enfekte hayvanın yemek olarak tüketilmesi virüsün enfekte kaynaktan insana geçmesine neden olur. Virüs enfekte bireyle yakın temas etmiş diğer sağlıklı bireylere de bulaşmış olur. Virüsü barındıran bir hastanın öksürük, hapşuruk ve karşılıklı iletişim ile yakın temastaki bireylere ulaştırdığı damlacıklar ve virüsün bulunduğu yerlere temas SARS-CoV-2 virüsünün en sık saptanan dağılım tarzıdır (20,24,25).

ii) Virüs-Konak İlişkisi

Koronavirüsler hücre içine girebilmeleri için dış yüzeydeki spike (S) proteinini kullanırlar. S protein hedef hücredeki reseptör ile etkileşerek virüsün konakçı hücreye girişine izin verir. SARS-COV-2'nin hayat siklüsü yüzeyinde bulunan S proteininin konakçı membranındaki angiotensin-converting enzim 2 (ACE2) reseptörü ile

buluşmasıyla başlar. Reseptör ile etkileştikten sonra virüs yüzeyindeki proteinin şeklinin değişmesi virüsün konakçı organizmaya yapışarak kılıfını çıkarmasını kolay hale getirir. SARS-CoV-2 RNA'sı hücre içinde serbest kalarak RNA'nın viral replikaz poliproteinlere translasyonu ve viral proteinazlarla küçük parçalara ayrılır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile aralıksız transkripsiyonun neticesinde virüse ait nükleik asit üretilir ve virüse ait protein translasyonu meydana gelir. Virüse ait proteinler ve RNA sitoplazmadaki bazı organellerin içerisinde bulunan virionlar ile birleşir ve hücre dışına serbest bir şekilde dağılırlar (26).

SARS-CoV2'nin S proteini üç boyutlu bağlantı sağlayan bir receptor binding domain (RBD) içerir (27,28). Akciğer epitel hücreleri virüs için asıl hedef olup SARS-CoV-2'nin RBD bölgesindeki 394 glutamin rezidüsü insan ACE2 reseptöründeki lizin rezidüsü tarafından tanınır (29). SARS-CoV2'nin SARS-CoV'la reseptör bağlandığı reseptör ilişkisini inceleyen bir makalede aynı ACE2 reseptörüne bağlanıp birbirine yakın yolları seçerek hedef membrana ulaştığı tespit edilmiştir (30,31). Yine başka bir çalışmada ise COVID-19 etkeninin, ACE2 reseptörüne SARS-CoV'dan 10 kat daha fazla güçte füzyon oluşturduğu ancak hastalığa sebebiyet vermek için gerekli eşik değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (32).

Virüs hedef membrandan girdikten sonra virüse ait antijenler, antijen sunan hücreler tarafından hücreye tanıtılır. Antijenik peptidler majör histokompatibilite kompleksi (MHC veya insanda human lökosit antijeni) sayesinde tanıtılırlar ve sonrasında virüse özgü sitotoksik T lenfositler aracılığıyla hücre tarafından tanınırlar. SARS-CoV'un antijen sunumu ilk olarak MHC I moleküllerine bağlı olup MHC II nin de antijen sunumuna etkisi olduğu düşünülmektedir (33).

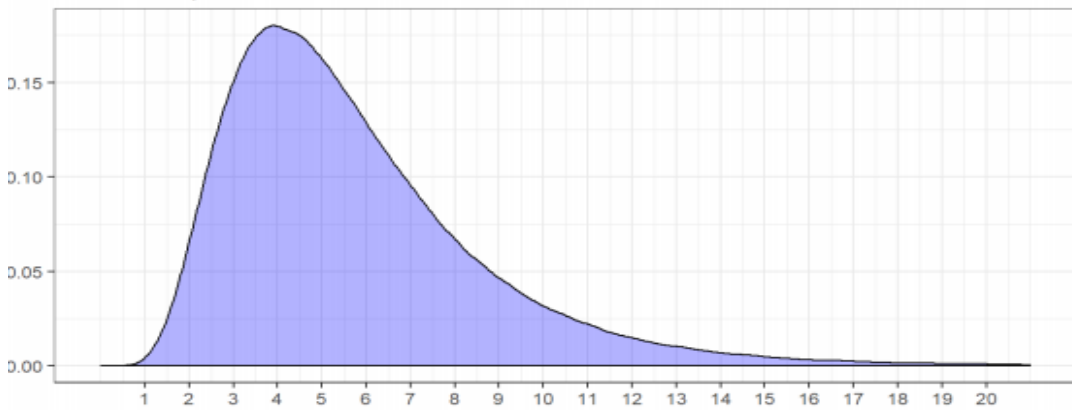
Antijen sunumu virüs spesifik B ve T hücre aracılı humoral ve hücreyel immüniteyi uyatarak diğer akut viral enfeksiyonlara benzer şekilde SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen İmmünglobulin M (IgM) ve İmmünglobulin G (IgG) paterni görünümü oluşur. SARS-CoV-2 spesifik IgM antikor enfeksiyonun 7-21. gününde saptanırken, IgG üretimi 14. günde başlar, üretilmeye devam eder ayrıca koruyucu rolü olabilir (34). Yakın zamanda SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların periferik kanında CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin azaldığı ama aşırı derecede aktive olduğu belirtilmiştir (35).

SARS-CoV ve MERS-CoV immün yanıtlardan kaçınmak için birçok çeşitli yöntemi kullanmaktadır. SARS-CoV ve MERS-CoV çift membranlı veziküllerin

üretimini uyararak veziküller içerisinde çoğalır, böylece hedef organizmanın virüsün dsRNA'sını fark etmesi engellenmiş olur (36). COVID-19 patogenezinin tüm basamakları tam olarak belirli değilse de SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ve MERS-CoV ile genetik özellik ve etki mekanizmalarındaki uyuşmalar, COVID-19 immünpatogenezindeki ayrıntıları aydınlatma ve bu enfeksiyonun tedavisinde kullanılacak aşı ve ilaç araştırma ile üretiminde etkili olabilir (37).

2.3. COVID-19 Klinik Özellikleri

COVID-19 için inkübasyon süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 gündür, çoğu vaka maruziyetten yaklaşık 4-5 gün sonra semptom göstermeye başlar (11,14,38). COVID-19'u olan hastaların araştırılarak yer aldığı bir çalışmada, medyan inkübasyon zamanı dört gün, Çin'deki temaslı olduğu bilinen 181 doğrulanmış vakadan alınarak verileri kullanan bir modelleme çalışmasında ise semptomların ortalama 5.2 gün içinde geliştiği gösterilmiştir (14,39). Bununla birlikte, inkübasyon süresinin belirlenmesi maruziyeti değerlendirme şekli ve kullanılan hesaplama yöntemine göre farklılık gösterebilir (Grafik 1) . Wuhan'da seyahat etmiş, orada ikamet etmiş ve Wuhan'dan ayrıldıktan sonra COVID-19 teşhisi konmuş 1084 hastadan alınan verilerle yapılan başka bir çalışma ise 7,8 günlük daha uzun bir medyan inkübasyon süresi önermektedir (40).



Grafik 2.1: COVID-19 İnkübasyon süresi (gün)

Kaynak: Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. McAloon C, et al. BMJ Open 2020;10:e039652. doi:10.1136/bmjopen-2020-039652.

Klinik bulgu veren COVID-19 hastaları arasında öksürük, nefes darlığı, kas ağrıları ve baş ağrısı en sık tespit edilen bulgulardır (Tablo 1). Koku veya tat anormallikleri, ishal ve boğaz ağrısı gibi diğer özellikler de sıkça bildirilen diğer semptomlardır. Pnömoni, başlıca ateş, öksürük, nefes darlığı ve akciğer görüntülemelerinde iki taraflı infiltrasyonlar ile karakterize, enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisidir (14,15,41,45). Bazı klinik özellikler (özellikle koku veya tat bozuklukları), COVID-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın bir şekilde izlense de, COVID-19'u güvenilir olarak ayırt edebilecek kendine özgü bulgular ya da klinik özellikler bulunmamaktadır (42). Buna rağmen, klinik bulgu gelişiminden 5-7 gün sonra sonra nefes darlığının oluşması, COVID-19'u akla getirmelidir (43).

İlişkili semptomların aralığı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) 'ne bildirilen semptom durumu bilinen 370.000'den fazla doğrulanmış COVID-19 vakasının raporunda belirtildi. Hastaların %50 sinde öksürük, %43'ünde ateş, %36'sında miyalji, %34'ünde baş ağrısı, %29'unda dispne, %20'sinde boğaz ağrısı, %19'unda ishal, %12'sinde bulantı/kusma, %10'dan daha az oranda ise tat-koku kaybı, karın ağrısı, ishal ve burun akıntısı gibi semptomlar olduğu tespit edildi (44). COVID-19 tanısı konulmuş hastaların yer aldığı diğer çalışmalarda da yakın bir semptom aralığı bildirilmiştir (15,45). Özellikle ateş, hastaneye yatırılan hasta grupları arasında evrensel bir bulgu olarak değerlendirilmemiştir. Wuhan'dan ve Çin'in diğer bölgelerinden binlerce hastanın dahil edildiği bir araştırmada, ateş başvuru sırasında yalnızca yüzde 44'ünde saptanmış olup ancak sonuçta hastanede yatış sırasında yüzde 89'nda görüldüğü tespit edilmiştir (14). Yine Amerika'da binlerce hastanın bulunduğu bir çalışmada, ilk başvuruda ateş değeri 38 ° C'nin üzerinde olan hastalar başvuranların yalnızca % 31'ini kapsamaktaydı (46).

| COVID-19 İlişkili Görülebilen Semptomlar | |
|---|--|
| Öksürük | Bulantı/Kusma |
| Ateş | Titreme/ Kasılma |
| Miyalji | Tat Kaybı |
| Baş Ağrısı | Burun Akıntısı |
| Nefes Darlığı (yeni veya normalden daha kötü) | Anosmi veya diğer koku ile ilgili semptomlar |
| Boğaz Ağrısı | Yorgunluk |
| İshal | Bilinç Bulanıklığı |

Tablo 2.1: COVID-19 Hastalarında Görülebilecek Semptomlar

Kaynak: Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19).

Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.

Bazı çalışmalarda, tat ve koku bozuklukları daha sık semptomlar arasında gösterilmiştir (47). İtalya'da COVID-19'u hafif bir şekilde atlatan 202 ayaktan tedavi hastasıyla yapılan bir ankette, %64'ünün koku veya tatta değişiklikleri olduğu saptandı (48). Koku veya tat anormalliklerinin oranı, subjektif değerlendirilmeler olduğundan bildirilen oranlardan daha düşük de olabilir. Başka bir çalışmada, değerlendirme sırasında toplam koku eksikliği bildiren 86 hastanın %38'inin objektif testte normal bir koku fonksiyonuna sahip oldukları saptandı (49). COVID-19 ile ilişkili subjektif koku ve tat bozukluklarının çoğu kalıcı görünmemekle birlikte Avrupada hastalığı olanlara anket şeklinde yapılmış olan çalışmada, koku veya tat değişiklikleri fark edenlerin yüzde 89'u, bir ayda iyileştiğini belirtti (50).

Hastaların çoğunda belirtilmemesine rağmen, bazı hastalarda gastrointestinal semptomlar (ishal bulantı gibi) başvuru şikayeti olabilir (15,45). COVID-19 tanısı almış hastalarda gastrointestinal semptomları bildiren bir çalışmanın sistematik incelemesinde, toplu prevalans %18 olarak hesaplandı. Bu semptomları oran olarak %13 ishal, %10 mide bulantısı / kusma veya %9 karın ağrısının oluşturduğu tespit edildi (51).

Konjonktivit de COVID-19 semptomları içerisinde belirtilmiştir. Bunun dışında denge bozukluğu, genel durum bozukluğu, deliryum gibi spesifik olmayan semptomlar da özellikle 80 yaş ve üzeri geriatric grupta olmak üzere COVID-19 hastalarında saptanan semptomlar arasındadır (52). Yine bazı makülopapüler, ürtikeryal ve veziküler döküntüler ve geçici livingo retikularis gibi dermatolojik bulgular da COVID-19 hastalarında tespit edilmiştir (53-55).

2.3.1. Solunum Sistemi

COVID-19'un respiratuvar sistemdeki bulgularının belirmesi virüs ile karşılaştıktan 2-14 gün sonrasında görülebilmektedir. Saptanan vakaların yüksek oranda bu durum ortalama 4 ila 5 gün arasında hesaplanmıştır. Hastalığın ilk bulguları kuru öksürük, ateş gibi semptomlar olsa da ilerleyen günlerde hastada akciğer fonksiyonlarının bozulmasıyla nefes darlığı gelişmeye başlamaktadır (56). Akciğerdeki inflamasyona sekonder olarak, doku oksijenizasyonu bozularak hipoksemi gelişir. Oksijen ihtiyacının belirgin hale geldiği bu süreçte (Oksijen saturasyonu (SpO2) < % 93) ilk tedavinin oksijen tedavisi olması gerekmektedir . Oksijen tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda ise ileri hava yolu destekleri (non-invaziv ventilasyon (NIV) ve yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi (HFNO)) de akla getirilmelidir (44). İleri hava yolu desteklerinin de etkisiyle parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO2)/inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO2) oranında iyi yönlü bir değişim beklenir. Bununla birlikte hastanın semptomlarında düzelme gerçekleşmezse hastanın mekanik ventilasyon ihtiyacı da doğabilmektedir (57,58).

COVID-19'un respiratuvar sistemde izlenen en sık bulguları öksürük, nefes darlığı, balgam ve göğüs ağrısı olarak belirtilmiştir. Belirtilen klinik bulguların viral üst solunum yolu enfeksiyonları ya da diğer akciğer patolojilerinde de ortaya çıkabileceği, bu nedenle COVID-19'a özel net bir semptomun olmadığı da akla getirilmelidir (45). Bazı çalışmalarda görülen semptomlar tablo 2'de özetlenmiştir.

| Çalışma | Olgu Sayısı | Ateş | Öksürük | Nefes Darlığı | Balgam | Göğüs Ağrısı | Hemoptizi |
|---------------------|-------------|-------|---------|---------------|--------|--------------|-----------|
| Wang ve ark. | 138 | %98,6 | %59,4 | %31,2 | %26,8 | | |
| Chen ve ark. | 99 | %83 | %82 | %31 | | %2 | |
| Xiao-Wei Xu ve ark. | 62 | %77 | %81 | %2 | %56 | | %2 |
| Tian ve ark. | 262 | %82,1 | %45,8 | %6,9 | | | |
| Guan ve ark. | 1099 | %43,8 | %67,8 | %18,7 | %33,7 | | %0,9 |
| Chen ve ark. | 249 | %87,1 | %36,5 | %7,6 | | | |
| Zhu ve ark. | 3062 | %80,4 | %63,1 | %33,9 | %41,8 | %35,7 | |

Tablo 2.2: COVID-19 tanılı hastalarda bazı klinik bulgularının görülme oranları (45)

Solunum sistemi bulguları hastaya bağlı faktörler sebebiyle birbiri ile aynı olmayan semptom ve bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Geriatrik popülasyon, bağışıklık sistemi, ek premorbid hastalık varlığı, kanser ve aşırı kilo gibi hasta kaynaklı değişkenler ağır COVID-19'un daha ağır seyretmesine sebebiyet verebilir (59).

Dış merkezde on binlerce hastanın dahil edildiği bir çalışmada COVID-19'u hastaların %81'inin asemptomatik ya da subklinik şikayetlerle geçirdiği, %14'ünde oksijen eksikliği ve dispnenin eşlik ettiği ileri dönem semptomları, % 5'inde de ağır nefes darlığı, hipotansiyon, çoklu organ hasarı gibi ağır klinik semptomların geliştiği izlenmiştir (60). Subklinik vakalarda semptomların daha çok basit üst solunum yolu enfeksiyonlarında görüldüğü üzere öksürük, boğaz ağrısı ve ara sıra ateş gibi semptomlar izlenebilir. Dispne sık saptanan semptomlar arasında değildir. Orta şiddetteki klinikte ise ileri dönem akciğer tutulumu izlenmeden, öksürük ve dispne

izlenebilmektedir. Ağır şiddetteki klinikte vakalarda ağır dispne, nefes almada zorluk, solunum sayısında artış (>30/dak) ve kandaki oksijen seviyesinde azalma (oda havasında SpO₂ < %90) bulguları izlenmektedir. Semptom ve görüntülemeler eşliğinde bu vakalar ARDS, enfeksiyon ve enfeksiyona bağlı şok açısından değerlendirme altına alınmalıdır (61).

İleri dönem hastalıkta karşımıza gelen ARDS kliniğinde normal ARDS kliniğinden farklı olarak ilerlemiş oksijen açlığı ve kanda oksijen seviyelerinin düşük seyretmesine karşın akciğer dokusunun esnekliğini ve işlevini kaybetmemesi ayırım açısından dikkat çekilmesi gereken bir durumdur. Bu durumda, respiratuvar sistem kompliyansı ortalama 50 ml/cmH₂O saptanmıştır. Ağır klinik vakalarda kandaki oksijen seviyesinin düşme sebebinin vasküler akımın işlevini yerine getirmemesi ve hipoksiye bağlı akciğerdeki damar yapılarının kasılma özelliğinin ortadan kalkmasının sebep olduğu havalanma/dolaşım oranının değişmesi neticesinde olabileceği tahmin edilmektedir. Akciğer esnekliğinin etkisini kaybetmesine bağlı izlenen ARDS kliniğinde tedavi diğer nedenlerle karşılaştırıldığında değişmemektedir (61).

COVID-19 ile diğer solunumsal hastalıkların etkileşimi konusunda yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Astımın SARS-COV-2 enfeksiyonuna maruz kalınmasında ve semptomların ağır seyretmesinde bir katkısının bulunmadığına dair çalışmalar mevcuttur (62,63). Uzun zaman aşırı miktarda sistemik steroid kullanımı mikrobik ajanlara yakalanmayı daha basit hale getiren ve prognozu olumsuz yönde değiştiren bir faktör olsa da astım hastalarında mekanizma aynı değildir. Daha önceden astım tanısı almış hastaların bu dönemde de inhaler tedavilerine ve varsa diğer rahatlatıcı ajanları kullanmalarına devam etmeleri önerilmektedir (64).

Astım sebebiyle takip edilen bir vakada ayırıcı tanı açısından SARS-COV-2 maruziyetini değerlendirebileceğimiz diğer semptomlar ateş, gastrointestinal semptomlar, anosmi ve miyaljinin eşlik etmesidir. Ayırıcı tanıda kan değerleri de yol gösterici olmaktadır. Kan sayımında lenfosit ve eozinofil sayılarının azlığı SARS-COV-2 enfeksiyon maruziyeti açısından değerlendirilebilirken, eozinofil sayısının tam tersine yüksek saptanması astım açısından anlamlı olabilmektedir. Yine astım tanısı ile takipli bir hastanın diğer semptomlar olmadan öksürük, balgam, dispne ile başvurması durumunda SARS-COV-2 maruziyeti akla getirilmeli, kişisel koruyucu ekipman ile yaklaşılmalı ve COVID-19 mutlaka dışlanmalıdır (65).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), ek hastalık ve ölüm oranlarında etkinliği bilinen ve çevre krliliği, sigara gibi maruziyetlerin de etkisiyle sıkça karşılaştığımız tanılardan biridir. KOAH alevlenmelerinin en başta gelen nedeni enfeksiyon kaynaklı olup bu enfeksiyonların da çoğunun virüsler sebebiyle oluştuğu tahmin edilmektedir (66). Buradan yola çıkarak; pandemi döneminde KOAH takipli vakaların bu durumdan diğer hastalara göre daha çok etkileneceği ön görülebilir (67). COVID-19 nedeniyle dünyanın farklı ülkelerinden bildirilen çalışmalarda KOAH'lı hastalarda COVID-19 görülme sıklığı dikkati çekmektedir (68). Farklı bölgelerden koronavirüs testinin pozitif olduğu binden fazla olgunun dahil edildiği çalışmada hastalıkların birbirleri ile arasında karşılaştırma yapılmıştır. Buna göre KOAH tanınli vakaların diğer hastalıklara göre geliş semptomlarındaki ayrıcalıkları, geriatric popülasyonda olmaları, ateş şikayetlerinin daha fazla tespit edilmesi, kuru öksürüğün az ama balgamın fazla olması, ayrıca dispne ve bilişsel fonksiyonlarda gerilemenin de yüksek saptanması dikkati çekmektedir. Bunun yanında oksijen düzeyi düşük seyreden hastalarda ağır hastalık gelişme oranı, yoğun bakım ünite ihtiyacı, ileri havayolu ve ölüm oranlarının bu hasta grubunda daha çok görüldüğü tespit edilmektedir (69). Başka bir çalışmada ise, komorbid durumlar arasında KOAH oranının diğer hastalıklardan daha fazla olduğu saptanmıştır. KOAH'ın hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve atrial fibrilasyonun ardından %18.3 ile 6. sırada olduğu bu çalışmada tespit edilmiştir (70).

KOAH atak ve SARS-COV-2 maruziyetinin ayrımının hasta başvurularında tespit edilmesi mutlak surette zor olması tahmin edilen bir durumdur. Bazı ipuçları bize bu iki hastalığın ayrımı konusunda ipucu verebilir. Ateşin SARS-COV-2 maruziyetinde az da olsa karşımıza çıkıp, KOAH atakta ise beklenen bir semptom olmaması bu ayrımlardan birini oluşturmaktadır. Ayrımın diğer bir faktörü de SARS-COV-2 maruziyetinde kuru öksürüğün daha sık izlenip, KOAH atakta ise daha az izlendiğidir (71). Ayrım yaparken en çok başvurduğumuz ve bize yardımcı olan faktör ise görüntüleme yöntemleridir. Pandemi sürecinde birçok hekim bu konuda çokça tecrübe kazanmıştır (72). Bu durumda hastayı karşılayan hekim ve radyoloğun birbirleri ile iletişim halinde olmaları gerekmektedir. Bazı durumlarda görüntüleme neticesinde KOAH ile takip edilen vakaların aynı zamanda SARS-COV-2 ile maruz kaldığında eski KOAH lezyonlarının akciğerde yeni gelişen enfeksiyon odaklarını saklayabileceği unutulmamalıdır (71).

2.3.2. Nörolojik Sistem

COVID-19 tanılı vakalar sinir sistemi semptomları açısından da takip edilmeli ve herhangi bir komplikasyon açısından gözetim altında tutulmalıdır. Anjiotensin-dönüştürücü enzim 2 (ACE2), COVID-19 hastaları açısından işlevsel reseptör olarak kabul edilmiş ve hücrelere ulaşımının bu reseptör aracılığıyla olduğu tanımlanmıştır. ACE2, en çok akciğer tip 2 alveol hücrelerinde bulunmakla beraber sinir sistemi hücrelerinin de olduğu diğer farklı dokularda da fonksiyon göstermektedir. Bu mekanizma ile COVID-19 'un nörolojik tutulumuna neden olabileceği düşünülmüştür (73-76).

COVID-19'lu hastalarda ACE2'nin kas hücreleri tarafında ekspresyonu sonrası kreatin kinaz (CK) seviyelerinin yüksekliği ve akabinde kas semptomları da olduğu bildirilmektedir (77). SARS-COV-2 maruziyetine bağlı akut hemorajik nekrotizan ensefalopati vakası bazı çalışmalarda yer almıştır (76). Akut nekrotizan ensefalopati, viral enfeksiyonların sebep olduğu kafa içi yoğun sitokin salınımının kan ile beyin omurilik sıvısı arasındaki bariyerin işlevini yerine getirememesi neticesinde gelişen bir komplikasyondur (78). Sekonder hemofagositik lenfositik lenfositik (sHLH), sitokin fırtınası sonrası gelişerek fulminan seyredabilen multiorgan yetmezliğine yol açan hiperinflamatuvar bir sendromdur. Erişkinlerde sHLH'ye en çok virüs kaynaklı enfeksiyonlar sebep olur ve kanda enfeksiyon parametrelerinin arttığı saptanan vakaların % 3.7-4.3'ünde saptanmaktadır (79,80). sHLH'nin klinik ve laboratuvar belirteçleri arasında süregelen ateş, sitopeni ve hiperferritinemi bulunmaktadır. Vakaların yarısında akciğer tutulumu izlenmektedir (81). COVID-19'da artmış sitokinlerin oluşturduğu tablo bu kliniğe sebep olmaktadır (15). Yapılan bir çalışmada, 150 adet COVID-19 tanılı hastada viral hiperinflamasyona bağlı mortalitenin belirleyicisi olarak yüksek ferritin ve IL-6 saptanmıştır (82).

COVID-19'lu yatan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada görülebilen nörolojik semptom ve bulgular araştırılmıştır. Hastaların %36.4 'ünde nörolojik semptom veya bulgu saptanmıştır. Bu bulgular görülme sıklığına göre vertigo, kas semptomları, konfüzyon, tat ve koku bozuklukları, akut serebrovasküler hastalık, ataksi ve epilepsi olarak bildirilmiştir. Baş dönmesi ve baş ağrısı en çok tespit edilen merkezi sinir

sistemi bulgusu iken, tat ve koku bozukluğu da en çok tespit edilen çevresel sinir sistemi bulgusu olarak saptanmıştır (Tablo 3). Merkezi sinir sistemi bulgularının eşlik ettiği vakalar ile eşlik etmediği vakaların karşılaştırmasına bakıldığında kan değerlerinde bulgusu olanlarda lenfopeni ve trombositopeni saptanırken kandaki üre azot miktarının ise yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çevresel sinir sistemi bulguları saptanan ve saptanmayan grupta ise aralarında bir ayırım tespit edilmemiştir. Kas hasarı olan hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde ise kanda enfeksiyon parametrelerinin daha yüksek olduğu, bunun yanında lenfopeninin de izlendiği saptanmıştır (77).

SARS-COV-2 maruziyetine bağlı akut hemorajik nekrozitan ensefalopati bir olguda tespit edilmiştir. Hastanın kliniğinde ateş, öksürük ve bilişsel fonksiyonlarda değişiklik saptanmış ve alınan PCR testi sonucunda hastaya COVID-19 teşhisi konulmuştur. Hastadan lumbal ponksiyon neticesinde alınan sıvı analiz edilerek diğer enfektif ajanlar ekarte edilmiştir. Yapılan görüntüleme tetkiklerinde de tanıyı destekleyecek lokasyonlarda beyin içerisinde bazı lezyonlar tespit edilmiştir (76). SARS-COV-2 maruziyetine bağlı Guillian-Barré hastalığı da yine ayrı bir çalışmada tespit edilmiştir (83).

Bu şekilde sadece respiratuvar sistem bulguları değil, nörolojik bazı bulgular da saptanan COVID-19 hastalarında ek test veya görüntülemelerin istenerek hastanın tam kapsamlı olarak gözetim altında tutulması ve alınacak sonuçlara göre tedavi planı uygulanması önerilmektedir (84).

| <u>Nörolojik Sistem Bulguları</u> | <u>Kritik Olmayan Hastalarda</u> | <u>Kritik Hastalarda</u> | <u>Toplam</u> |
|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|---------------|
| <u>SSS</u> | %20.6 | %30.7 | %24 |
| Baş Dönmesi | %15.1 | %19.3 | %16.8 |
| Baş Ağrısı | %10.3 | %17 | %13.1 |
| Bilinç Bozukluğu | %2.4 | %14.8 | %7.5 |
| Akut SVH | %0.8 | %5.7 | %2.8 |
| Ataksi | %0 | %1.1 | %0.5 |
| Epilepsi | %0 | %1.1 | %0.5 |
| <u>PSS</u> | %9.5 | %8 | %8.9 |
| Tat Kaybı | %7.1 | %3.4 | %5.6 |
| Koku Kaybı | %6.3 | %3.4 | %5.1 |
| Nevralji | %0.8 | %4.5 | %2.3 |
| <u>Kas Hasarı</u> | %4.8 | %19.3 | %10.7 |

Tablo 2.3: COVID-19 tanılı hastalarda bazı nörolojik bulgularının görülme oranları (SSS: Santral Sinir Sistemi, PSS:Periferik Sinir Sistemi, SVH: Serebrovasküler Hastalık)

Kaynak: Mao L, Wang M, Chen S et al. (2020). Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. JAMA Neurol. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127

2.3.3. Kardiyovasküler Sistem

Hedef olarak öncelikle respiratuvar sistemi etkisi altına alan bu hastalıkta, kardiyovasküler hastalığa sahip olanların kronik akciğer hastalığı olanlara kıyasla, mortalite oranının daha yüksek olması COVID-19'un multisistemik bir hastalık olduğunu bir kez daha göz önüne sermiştir. Bu durum, 2009 yılındaki H1N1 influenza salgınında görülenden farklı bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır (60,85). Kardiyovasküler hastalıklarla SARS-CoV-2 enfeksiyonu arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmese de en olası mekanizmalardan birisinin özellikle düşük kardiyak rezerve sahip hastaların viral enfeksiyonla ortaya çıkan enerji ihtiyacına cevap verememesinin olduğu tahmin edilmektedir (86). Başka bir düşüncede de COVID-19'a sebebiyet veren etkenin, bu hastalarda daha fazla bulunan anjiyotensin-dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kardiyak dokulara saldırdığı bir reseptör olarak kullanabilmesidir (87). Kardiyak hastalık öyküsü bulunan ve COVID-19 etkeni

ile teması bulunan vakalarda saptanan semptomların birbirleri ile aynı olması COVID-19 tanısının geç konmasına ve tedavinin gecikmesine yol açmaktadır (88).

SARS-COV-2 maruziyeti sonrası ağır kliniğe sahip vakalarda bildirilen birçok komplikasyon bulunmaktadır. Bunlardan solunum sistemi ile ilgili olanlar en sık görülmekle birlikte aritmiler, akut kardiyak hasar gibi kardiyak komplikasyonlar da sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu komplikasyonların görülme sıklığı şiddetli klinik tablosu olan COVID-19 tanılı hastalarda daha fazladır (45).

Akut kardiyak hasar, kanda bakılan kardiyak belirteçlerin (yüksek hassasiyetli troponin I (hs-cTnI)) yüksek olarak saptanması durumudur. Akut miyokardiyal hasarın viral enfeksiyona bağlı miyokardit ve/veya iskemi kaynaklı oluştuğu düşünülmektedir. Kardiyak hasarın COVID-19 hastalarında önemli bir prognostik belirteç olduğu da tespit edilmiştir (89,90). Akut kardiyak hasar gelişen hastalarda mortalite oranının kardiyak hasar gelişmeyenlere göre daha yüksek saptanması bu durumu kanıtlar niteliktedir. Bir çalışmada, kardiyak belirteç düzeyi normal sınırın üstünde saptanan vakaların mortalite oranı diğer vakalara oranla daha fazla saptanmıştır. Kardiyak öyküsü olmasına karşın, hastalık sırasında kanda bakılan kardiyak belirteç düzeyleri referans değerler arasında saptanan hastalarda mortalite riski daha düşük tespit edilmiştir (91).

Akut kardiyak hasar gelişen hastalar demografik verilerine ve laboratuvar bulgularına göre değerlendirildiğinde daha çok erkek cinsiyet ve yaşlı hasta grubunda kardiyak hasar saptanmıştır. Laboratuvar bulgularında ise d- dimer, prokalsitonin, N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (BNP), lökosit ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin daha yüksek, mutlak lenfosit sayılarının ise daha düşük olduğu saptanmıştır (90,91). Akut kardiyak hasar, ventriküler aritmiler gibi kardiyak semptomlar bazen COVID-19 hastalarında saptanan ilk semptom olarak da gözlemlenebilir (92,93). Bazı çalışmalarda kardiyak semptomlar sebebiyle değerlendirilen hastalarda kardiyak patoloji saptanmadığı, sonrasında hastalara COVID-19 tanısı konulduğu belirtilmiştir (94). Yapılan çalışmalarda COVID-19'a bağlı birden fazla ağır seyirli kalp kası enfeksiyonu olgusu tespit edilmiş ve bu olguların uygun ajanlarla tedavi edildiği belirtilmiştir (12). Ayrıca bu hastalarda tanı koymak için laboratuvar değerlerinin yeterli olmadığı, rutin kalp kası iltihabı tanı şemasının izlenmesinin gerekliliği tespit edilmiştir (95). Hastalık kaynaklı kalp kası

iltihabı saptanan vakaların postmortem incelemesinde tanıya uygun patolojik bulgular ile kalp kaslarında nekroz alanları tespit edilmiştir (96,97).

Yine yapılan bir çalışmada, hastanede yatan yüzlerce COVID-19 hastasında %16.7 oranında kalp ritminde düzensizlik tespit edildiği ve bu oranın ağır vakalarda daha fazla karşılaştığı tespit edilmiştir. Çalışmalarda tespit edilen aritmiler taşiaritmiler, bradiaritmiler ve asistoli gibi geniş perspektifte değerlendirilmiştir (45). Aritmilerin komorbid etkenlere, oksijen eksikliğine ve enfeksiyonun yarattığı stres sebebiyle geliştiği tahmin edilmektedir. Ayrıca kandaki troponin değerinin yüksek saptandığı durumlarda ortaya çıkan malign taşiaritmiler, aklımıza altta yatan miyokardit ihtimalini getirmelidir (98,99).

Yapılan bir çalışmada, COVID- 19'lu hastaların %23'ünde kardiyak debide azalma saptanmış olsa da bu durumun enfeksiyon kaynaklı mı yoksa eskiden tespit edilen yetmezlik kliniğinin alevlenmesi mi olduğu tam olarak bilinmemektedir (100).

SARS-COV-2 maruziyetine bağlı pıhtılaşma değerlerindeki değişiklik ve buna bağlı damarlarda pıhtı oluşumunda artışın tespit edildiği birçok vaka bildirimleri olmuştur (101,102). Yapılan bir çalışmada artmış d-dimer (>1 gr/L) değerlerinin hastalık kaynaklı ölüm oranları ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (89).

SARS-COV-2 maruziyetine bağlı kalp damarlarında tıkanıklığın da oluşabileceği tespit edilmiş fakat bu durumun insidansı ya da sıklığının belirsiz olduğu da bildirilmiştir. Hastalık sırasında kalp damarlarında tıkanıklık gelişmesine sebebiyet veren mekanizmalar tromboza yatkınlığın artışından kaynaklanmaktadır (103). Kalp damarlarında tıkanıklık tespit edilen vakalarda hastanın tedavi merkezine ulaşımı esnasında pandemi kurallarına göre hareket edilmeli, transferin mümkün olmadığı durumlarda da trombolitik tedavi akla getirilmelidir (104).

SARS-COV-2 maruziyetine bağlı oluşan kalp kaynaklı hastalıkların mekanizması yeni yapılan çalışmalar ve makaleler ışığında tam olarak bilinmemektedir. Hastalık sırasında kan değerlerinde enfeksiyon bulguları birlikte artan kalp ile ilgili değerlerde görülen yükseliş ağır klinik ile syreden vakalarda sadece hastalığın şiddetini gösteren bir sonuç dahi olabilir. Kardiyak geçmişi olan vakalarda bazal olarak azalmış kalp

debisinin hastalıkla bağlantılı artan enerji ihtiyacını yerine koyamaması da nedenler arasında gösterilmektedir (45).

Yapılan bir çalışmada kalp ve akciğer yerleşimli ACE2 reseptör ileti yollarında ani oluşan değişikliklerin de COVID-19'a bağlı kalp kası hastalığını arttırabileceği düşünülmektedir (105). ACE2 yalnızca respiratuvar değil kardiyak sistemde de rol aldığından kardiyak kaynaklı hastalıklarda etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Bu etkiye neden olabilecek diğer mekanizmalar ise sitokin salınımının artması, immünolojik reaksiyonlar ve oksijen açlığı olarak tanımlanabilmektedir (106,107).

Hastalığa bağlı kardiyak patolojiler süreden bağımsız olarak ortaya çıkarak hastada ilerleyen dönemlerde hasar da bırakabilir. Bu konu ile ilgili yapılacak vaka bildirimleri ve çalışmalar yol gösterici olacak olup hali hazırda bu yönde çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir (93).

Tedaviye bağlı kardiyak yan etkiler ele alındığında şu anda COVID-19'un net bir tedavisi olmamakla birlikte kullanılan ajanlar yan etkileri açısından ele alınmıştır. Virüse karşı geliştirilmiş olan bazı ilaçlar hastalığın tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Ribavirinin tespit edilmiş bir kardiyak yan etkisinin olmadığı saptanmakla beraber, lopinavir/ritonavir bazı ritim düzensizliklerine yol açabilmektedir. Diğer kardiyak artimiye sebebiyet veren ilaçların birlikte kullanımı, bu düzensizliğin oluşmasına katkı sağlamaktadır. Bahsi geçen antiviral ajanların antikoagülanlarla kullanımında birbirlerini etkiledikleri de tespit edilmiştir. Bu sebeple birlikte kullanımlarına dikkat edilmeli, gerekirse doz ayarlaması ya da ek tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir (108,109).

Yine tedavide sıkça kullanılmış olan hidrosiklorokin ve azitromisinin de ritim değişikliğine neden olduğu tespit edilmiştir (110-112). QTc aralığını uzatarak ritim düzensizliğine sebebiyet veren bu durumun risk faktörleri ise hem edinsel hem de kalıtsal sebeplere bağlıdır (113-115). Ritim bozukluğu ile karşılaşmamak ya da önlemek için hastanın özgeçmişini dikkatlice incelenmeli, kandaki metabolik değerler incelenmeli, hastalar bu tedavi verilirken monitorize edilmeli ve herhangi bir etkide gerekirse tedavinin durdurulması gerekmektedir (116). Bu ajanlar aynı zamanda ilerleyen dönemde kalp kası hastalıkları açısından da bazı durumlarda risk faktörü

oluşturabilmektedir. Yalnız bu durum kronik kullanım ve genetik yatkınlık neticesinde karşımıza daha fazla çıkmaktadır (117).

ACE2, vücudun birçok bölgesinde görev alan ve hayati öneme sahip bir enzimdir (118). Bu enzim ayrıca COVID-19 etkenlerinin hedef organizmaya tutunmalarına aracı olan işlevsel bir alıcı rolü de üstlenmektedir (119). Buradan yola çıkarak yapılan bazı araştırmalarda bu enzime karşı geliştirilen ilaçların hastalığa yakalanma riskini artıracığı, bazı çalışmalarda ise böyle bir durumun söz konusu olmadığı saptanmıştır (120-123).

2.3.4. Sitokin Fırtınası

Sitokin Salınım Sendromu kimerik antijen reseptör (CAR)-T hücre tedavisi, haploidentik allojenik transplantasyon ve tedavi edici antikorlara bağlı beliren; ateş ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu ile gözlenen akut sistemik inflamatuvar bir sendromdur (124). Sistemik dolaşıma hızlı ve çok fazla miktarda sitokin salındığı immün sistem hiperreaksiyonu sitokin fırtınası olarak adlandırılmaktadır. Sitokin fırtınası enfeksiyonlar başta olmak üzere birçok edinsel, kalıtsal ve çevresel etkenlere bağlı gelişebilir (125).

COVID-19'a bağlı ileri dönem respiratuvar sistem yetmezliğinin etyolojisinde fazla miktarda salgılanan sitokinlerin de etkisi bulunmaktadır (106,126). SARS-COV-2 etkeninin sebep olduğu bu hastalığı ağır bir klinik ile seyredenlerde bazı sitokinlerin kandaki değerleri fazla tespit edilmiş ve klinikle bağlantılı olduğu saptanmıştır (41). Birçok kurumun dahil olduğu geriye dönük kayıtların incelendiği bir araştırmada, yüksek ferritin ve İnterlökin-6 (IL-6) düzeylerinin hastalığa bağlı ölüm ile doğru orantılı olduğu ve bunun sebebinin de hiperinflamasyon kaynaklı olabileceği öngörülmüştür (82). COVID-19 etkeni, konakçıda hedeflediği reseptörlere bağlanarak bazı sitokinleri uyarması neticesinde fazla miktarda ürünün kanda serbest dolaşımının artmasına sebebiyet vermektedir (127). Kanda serbest halde sayıları artan bu moleküllerin hastanın prognozunda etkin rol oynadığı düşünülmektedir. Kanda düzensizce sayıları artan bu moleküllerin hastalık dışında farklı bir sonuca yol açması ve tedavi amaçlı verilen ilaçların etkisiz hale gelmesi beklenen bir durumdur. Bu nedenle uygulanan tedavinin yanıtı kalması ve çoklu organ hasarı durumlarında

hastada sitokin fırtınasının varlığı akla getirilmeli ve erken çözüm yolu uygulanmalıdır (128).

Sitokin fırtınasını engelleyecek ve sağ kalımı arttıracak uygulaması devam eden birden fazla potansiyel tedavi seçeneği yer almaktadır. Steroidlerin, yapılan çalışmalarda ve geçmiş tecrübeler ışığında tedaviye yanıtızsız unstabil hastalarda ve geri dönüşsüz solunum yetmezliği kliniğinde yapılması tavsiye edilmektedir (129).

Sitokin fırtınasında tedavi yöntemi olarak kullanılan anti sitokin ajanları yalnızca bu durumda değil birçok immün kaynaklı hastalıklarda da kullanılmaktadır (130,131). COVID-19 hastalarının takip edildiği bir çalışmada, anti sitokin tedavisinin solunumu düzelttiği, kandaki enfeksiyon parametrelerini düşürdüğü ve sağ kalım oranlarını arttırdığı tespit edilmiştir (127,132). Kliniği kötü seyreden olguların yer aldığı başka bir çalışmada ise tosilizumabın IL- 6 seviyelerini önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (133). Anti sitokin tedavisinde kullanılan diğer bir ajan olan Anakinra da diğer ajanlar gibi birçok immünolojik hastalıkta kullanımı mevcuttur. Ağır enfeksiyon tablolarında kullanımı sonrası yapılan bir çalışmada mortalitenin anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir (134).

İntravenöz antikor tedavisinin yapılan çalışmalarda ve araştırmalarda faydasının olabileceği gösterilmiş ve tedavi amaçlı kullanımı önerilmiştir (41). Ülkemizin hastalıkla ilgili yayınlanan kitapçığında bu tedavi şartları ve kullanımı ile birlikte yerini almıştır (135). Bu tedavide de hedef yine kanda yükselen sitokin seviyelerini vücuda zarar vermemesi için düşürebilmektir. Bu tedavinin mortaliteyi azaltabileceği yönünde bazı çalışmalar olmasına rağmen rutin kullanımda hala yeri bulunmamaktadır (136).Plazma naklinin de aynı şekilde iyi prognozla ilişkili olabileceğine dair bazı kanıtlar olmasına karşın tedavi rutininde yer almaması önerilmemektedir (137). İnterferon tedavisi de yine bazı çalışmalarda eskiden olduğu gibi denenmiş fakat tedaviye katkısının tam olarak netlik kazanmaması sebebiyle rutin kullanımda faydalı olabileceği kanıtlanmamıştır (138,139).

2.3.5. Tromboembolizm

Ciddi COVID-19 enfeksiyonunda klinik tabloda en olumsuz prognostik belirtilerden biri de koagülopati gelişimidir ve insidansı belirlenmemiştir. COVID-19 hastalarının çoğu aynı zamanda sepsis eğilimi de olduğundan bu tabloda damar içi kan ürünlerinin artışı sebebiyle pıhtılaşma eğilimi olmaktadır. Damar yapılarının hastalık sebebiyle yapı değiştirmesi ve serbest kan ürünlerinin kandaki miktrarının artması bu mekanizmayı açıklamaktadır (140,141). Ağır hastalıkta kandaki oksijen azlığı da indirekt olarak tromboza yatkınlık oluşturmaktadır (142). Bu nedenle trombüs etkisinin sonucunda hastalarda end organ hasarı daha fazla izlenmektedir. (143). Araştırmalarda ağır vakalarda bu tromboz eğiliminin mortalite ile doğru orantıda olduğu tespit edilmiştir (41).

Çeşitli sebeplerle sepsis gelişen hastalarda koagülopati kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada belirgin olarak yüksek D-dimer düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (101). Başka bir çalışmada ise D-dimer seviyesinin ağır kliniğe sahip hastalarda seviyesinin kanda daha fazla olduğu saptanmıştır (15). Bu sebeple bu hastalarda, trombin oluşumunda artış olduğu düşünülerek hastane yatışı konusunda daha dikkatli olunması gerekmektedir (144). Başvuru sırasında yüksek olan veya zamanla yükselen D-Dimer seviyesinin ilerleyen dönemde gelişebilecek olan multiorgan hasarının erken habercisi olabileceği hatta ölümlerle sonlanabileceği de unutulmamalıdır (145).

Sıkça değerlendirilen diğer bir laboratuvar tetkiki ise koagülasyon parametreleridir ve hastalarda saptanan trombosit sayısındaki azlık ağır enfeksiyon kliniğinin göstergesi olabilmektedir. Trombosit sayısının azlığı ağır hastalık riski ile doğru orantılı olarak kabul edilmektedir. Koagülasyon parametreleri yanında kandaki fibrinojen düzeyinin de prognoz açısından anlamlı olduğu tespit edilmiştir (15).

COVID-19 vakalarında Antitrombin-3 seviyelerinde düşme gözlemlenmiş fakat sıklıkla karşımıza çıkmadığından her zaman bakılması önerilmemektedir (135). Yine daha önce bahsedildiği üzere ileri enfeksiyon tablolarında koagülasyon parametreleri ve tromboza yatkınlığı gösteren kan değerleri hastalığın seyri açısından anlamlıdır (146-148).

Ağır klinikle seyreden hastalarda tespit edilen tromboza yatkınlık tablosunda kullanılacak antikoagölan tedavinin mortaliteyi azalttığı ve prognozu iyi yönde etkilediği tespit edilmiştir (14). Antikoagölasyon tedavisinin aynı zamanda akut faz reaktanlarını da dolaylı yoldan azaltarak mortaliteyi azalttığı da saptanmıştır (14, 15, 149).

2.4. Laboratuvar Bulguları

Yapılan çalışmaların ve yayınlanan makalelerin çoğu COVID-19'un klinik özelliklerini ve görüntüleme bulgularını tartışırken, anormal laboratuvar bulgularının tartışıldığı makale ve çalışma sayısı daha az sıklıkta ele alınmıştır (150). Laboratuvar bulgularının katkısı COVID-19 dahil olmak üzere birçok hastalıkta epidemiyolojik sürveyans, prognozun belirlenmesi, hasta takibi ve son olarak ama en az terapötik izlemede etkin bir şekilde yer aldığı neredeyse yadsınamaz (151).

i) Laboratuvar Bulgularının Tanısal Değeri

COVID-19 hastaları için istenen ana rutin testler arasında tam kan sayımı (CBC), pıhtılaşma ve fibrinoliz basamaklarını (Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve D-dimerler) araştıran testler ve inflamasyonla ilgili parametreler (ESR, CRP, ferritin ve prokalsitonin) bulunmaktadır. Virüsün kalp, karaciğer ve böbrekler gibi birkaç hayati organı ciddi şekilde bozma potansiyeli nedeniyle, biyokimyasal faktörlerin analiz edilmesi, klinisyenlerin bu organların fonksiyonel aktivitelerini değerlendirmeleri için uygun bir yoldur (152).

Şiddetli/şiddetli olmayan COVID-19 hastalarından alınan tam kan sayımı değerleri, lenfosit ve nötrofillerin farklı yüzdelerini yansıtan birçok yayınlanmış makaleden elde edilen veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Sunulduğu gibi, lenfopeni çoğu hastada belirgin bir bulgu olmakla birlikte, bazıları çalışmalar, artan sayıda nötrofil bildirmiştir. Özellikle, toplam lökosit sayısı hastalar arasında farklılık gösterir ve bu da lenfopeni veya nötrofilinin baskınlığını yansıtabilir. COVID-19 hastalarının tam kan sayımı bulgularında hafif trombositopeni ile birlikte lenfosit sayısının azalmış olması, dikkat çeken en yaygın anormal bulgular arasındadır. Ayrıca bazı COVID-19 hastalarında uzamış aPTT ile birlikte PT'nin arttığı da bildirilmiştir. Bu anormalliklere ek olarak, yükselmiş D-dimer düzeyleri de koagölopati oluşumuna sebebiyet vermektedir. COVID-19 hastalarının laboratuvar bulgularında yine diğer

enfeksiyonlarda da görüldüğü üzere eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitoninin farklı değerlerde de olsa arttığı tespit edilmiştir (153).

54 COVID-19 hastasının laboratuvar bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 49'unda (%90.7) referans aralığının üst sınırının üzerinde ferritin seviyeleri tespit edilmiştir (154). Bazı çalışmalarda ise makrofajların aktivasyonunu temsil eden çözünebilir CD-163'ün (sCD-163) akut inflamasyon evresinde ferritine paralel olarak arttığı gösterilmiş, bunun da ferritin ölçümünün tanısal değer sağlayabileceğini saptanmıştır (155). Bu doğrultuda hemodiyaliz hastalarında ferritini tarayan bir çalışmada ise, COVID-19 hastalarının viral enfeksiyon sonrası ortalama %275 artış gösterdiğini ortaya konulmuştur (156).

Biyokimya parametrelerinde ise, artan laktat dehidrojenaz (LDH), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve toplam bilirubin seviyeleri ve azalmış albümin seviyeleri, COVID-19 hastalarında en yaygın anormal laboratuvar bulguları arasındadır (153). COVID-19 hastalarında LDH'nin akciğer hasarının önemli bir belirteci olduğu gerçeğiyle birlikte SARS-CoV-2 saldırısının birincil bölgesinin alt solunum yolu olduğu bilindiğinden, bu enzim seviyesinin neden çoğu COVID-19 hastasında yükseldiğini tahmin etmek zor değildir (14,157,158,89). Yapılan bir çalışmada ALT ve AST düzeylerinin sırasıyla vakaların %21.3 ve %22.2'sinde yükseldiği, bunun da virüs aracılı karaciğer hasarını yansıtabileceği tespit edilmiştir (14). Yapılan başka bir çalışmanın sonuçları ayrıca COVID-19 hastalarının %2-11'inde karaciğer komorbiditeleri olduğunu ve %14-53'ünün anormal ALT ve AST seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (159). 149 COVID-19 vakasının analiz edildiği başka bir çalışmada ise kreatinin düzeyleri analiz edilmiş ve hastalarının %28.8'inde SARS-CoV-2'nin böbrek hasarını indüklemeye kabiliyetini temsil eden artmış seviyelere sahip olduğu gösterilmiştir (160).

Respiratuvar sistem COVID-19 etkeninden daha çok etkilenmesine karşın diğer sistemlerle ilgili farklı atipik klinik bulguların ortaya çıkması virüsün değişime uğrayabildiğini de düşündürmüştür. Bu, virüsün bazı COVID-19 hastalarının sinir sistemini doğrudan veya dolaylı bir mekanizma yoluyla etkileyebileceğini düşündürmektedir (77,161,162). COVID-19'un nörolojik sistemi etkilediği bir olguda mikrobiyolojik olarak tespit edilmiş ve tanı konulmuştur (163). Başka bir makalede ise 24 yaşındaki bir erkekte SARS-CoV-2'nin moleküler tanımlaması bir nazofarenks

örneğinde negatif iken, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda pozitif olarak saptanmıştır. (164). Bazı çalışmalarda ise nazal sürüntü yoluyla COVID-19 pozitif tespit edilen hastaların BOS'unun viral partiküllerden yoksun olabileceği gösterilmiştir. SARS-CoV-2'nin BOS'ta bulunup bulunmadığının, hastalığın şiddetine ve virüsün sinir dokusu tropizminin derecesine bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır (165).

Ensefalit nedeniyle akinetik mutizm geliştiren 60 yaşındaki bir SARS-CoV-2 hastasının BOS analizinde pleositoz ve protein düzeylerinde artış tespit edildiği için pozitif olduğunu, artan interlökin 8 (IL-8) ve Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α) konsantrasyonları tespit edilmiştir. Özellikle, yüksek doz steroid tedavisinin uygulanması, BOS parametrelerinde bir azalma ile birlikte ilerleyici klinik iyileşme ile sonuçlanmakta ve böylece COVID-19'da beyinde inflamatuvar aracılı tutulumu desteklemektedir (166).

ii) Laboratuvar Bulgularının Prognostik Değeri

Hastalığın prognozunu zamanında tahmin etmek için güçlü biyobelirteçlerin tanınması, basit enfeksiyonlardan malignite tanılarına kadar çok çeşitli hastalıklarda önemli bir araştırma alanıdır. COVID-19'un ilk tanımından bu yana, bazı laboratuvar bulguları değerli prognostik faktörler olarak tanınmıştır (153).

Hastalığın tanı ve seyri için birçok laboratuvar parametresine bakılmaktadır fakat bunlardan en kolay tespit edileni ve en sık karşımıza çıkanı lenfosit sayısının düşüklüğüdür (82,152). Hatta lenfosit sayısında azalmanın hastalığın prognozu ve mortalitesinde de önemli bir ölçüt olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (82,167). COVID-19 hastaları üzerinde yürütülen bir çalışmada, COVID-19'u daha şiddetli yaşayan grupta lökosit ve nötrofil sayılarının önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (168). Bu çalışmaya paralel olarak başka bir çalışmada ise yoğun bakım hastalarının, daha basit klinikle hastalığı gösterenlere göre lenfosit sayılarının daha az olduğu, lökosit ve nötrofil sayılarının ise daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve nötrofil/lenfosit oranının (NLR) hastalığın seyri hakkında fikir verebileceği de bildirilmiştir (45,169). Kapsamlı bir çalışmada da bu oranın fazla olmasının kötü prognozla ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (170). Ayrıca, başka bir çalışmanın sonuçlarına göre ise , 50 yaşından büyük COVID-19 hastalarında kritik hastalık insidansının NLR <3,13 olan hastalar için %9,1 (1/11) iken, NLR \geq 3.13 olan hastalar için %50 (7/14) olduğunu ortaya koymuştur (171).

1779 COVID-19 hastasını kapsayan ve bu hastaların 399 'unun ağır vaka olduğu bilinen çok merkezli çalışmaların analizi neticesinde , trombositopeninin yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm oranları ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (172).

Artan PT ve D-dimer değerleri daha kötü bir prognozun göstergesi olabileceğinden, laboratuvar testlerinin prognostik önemi, basit tam kan sayımı incelemeleriyle temsil edilen verilerle sınırlı kalmamaktadır (15,101). Yapılan bir çalışmada mortal seyreden hastalarda hayatta kalanlara kıyasla yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) açısından koagülopatinin ortaya çıkma oranında önemli bir fark olduğu bildirilmiştir (101). D-Dimer değerinin de diğer bir taraftan koagülasyon parametrelerinde olduğu gibi ağır vakalarda daha yüksek tespit edildiği, ayrıca hastane yatışı sonrası kliniğin takibi açısından da kullanabilecek bir parametre olduğu yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır (173).

140 COVID-19 hastasının ve bunların içerisinde 13 ağır klinik seyirli hastanın yer aldığı bir çalışmada, artan prokalsitonin değerleri yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında yoğun bakımda olmayan hastalara kıyasla daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (15). İnflamasyonla ilişkili laboratuvar bulgularının takibi değerli veriler sağlamaktadır. Kanda yüksek tespit edilen enfeksiyon parametrelerinin hastalığın şiddeti hakkında fikir verdiği ve prognoz açısından anlamlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (62).

Kontrolsüz sistemik inflamasyona neden olan bir immün bozukluk olan sHLH, en yaygın olarak viral enfeksiyonlar tarafından ortaya çıkar ve çoklu organ yetmezliğine yol açan inflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanması ile karakterizedir (79,174). ARDS, daha az kan hücresi, daha düşük fibrinojen seviyeleri, ateş ve artan serum aspartat aminotransferaz ve ferritin seviyeleri, özellikle semptomatik hastalarda COVID-19'a benzer şekilde sHLH'nin en yaygın özellikleri arasındadır (175,176). Hem SARS-CoV hem de MERS-CoV enfeksiyonlarında sitokin fırtınası ile hastalık şiddeti arasında önemli bir ilişki bildirildiğinden, inflamatuvar sitokin ekspresyon profilinin düzensizliği sadece COVID-19 ile ilişkili bir durum değildir (177). Sitokinlerin COVID-19 şiddetine katkı sağlayan rolünü araştıran bir çalışmada 53 COVID-19 hastasından (34'ü ağır vakalar olmak üzere) alınan plazma örneklerinde 48 sitokin incelendi ve başvuru sırasında 14 sitokinin önemli ölçüde yükseldiği tespit edildi. Bu sitokinlerden interlökin 1-reseptör antagonisti (IL-1ra), interferon-gama kaynaklı

protein 10 (IP-10) ve monosit kemotaktik protein-3 (MCP-3)'ün COVID-19'un ilerlemesinde yüksek rol oynamakta olduğu gözlemlendi (178).

COVID-19 mortalitesinin araştırıldığı yakın tarihli bir çalışmada COVID-19 mortalitesinin virüsle aktive olan sitokin fırtına sendromundan kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Ölümcül vakalarda taburcu edilen vakalarla karşılaştırıldığında C-reaktif protein seviyeleri , IL-6 ve serum ferritin düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (82). COVID-19'daki IL-6 serum seviyelerinin yakın tarihli bir meta-analizinde komplike COVID-19 hastalarında ortalama IL-6 konsantrasyonlarının komplike olmayan hastalığı olanlara göre 2,9 kat daha yüksek olduğunu saptanmıştır (179).

Özellikle, hiperferritineminin proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artıran makrofajları aktive edebildiği ve inflamasyonun esas olarak organ hasarından sorumlu olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (180,181). Ferritin pozitif bir akut faz reaktanı olmasına ve bu hücre içi proteinin serum düzeyi inflamasyon sırasında artmasına rağmen, ölmekte olan hücreler tarafından da salgılanabildiğinden ciddi şekilde etkilenen COVID-19 hastalarında daha yüksek serum ferritin düzeylerinin daha büyük ölçüde organ hasarına işaret edebileceğini varsaymak mümkündür (153).

Hematolojik ve inflamatuvar parametrelerle tutarlı olarak, bazı çalışmalar COVID-19 şiddetini tahmin etmek için yaygın olarak bulunan laboratuvar belirleyicileri olarak birkaç biyokimyasal faktör de önermiştir. Yapılan bazı çalışmalarda şiddetli COVID-19 vakalarının şiddetli olmayan hastalara kıyasla daha yüksek ALT, AST ve toplam bilirubin değerleri göstermesine rağmen, albümin değerinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (153). Taburcu edilen 94 COVID-19 hastasında hastaneye yatış sırasında serum biyokimyasal faktörlerinin modellerindeki değişikliklerin tarandığı bir çalışmada LDH ve CK'deki düşüş ile viral mRNA eliminasyonu arasında doğrudan bir ilişki saptanmış olup bunun da LDH veya CK düzeylerindeki yapısal bir düşüşün muhtemelen COVID-19 hastalarının seyrine olumlu bir yanıt oluşturduğu düşünülmektedir (168). Başka bir çalışmada da artmış LDH, ALT ve total bilirubin seviyeleri ile birlikte azalmış albümini, şiddetli ve şiddetli olmayan grupları ayırt etme kabiliyetine sahip uygun biyobelirteçler olabileceği tespit edilmiştir (15).

2.5. Görüntüleme ve Radyolojik Bulgular

COVID-19 pnömonisinde semptom ve bulguların nonspesifik olması nedeniyle özel tanı araçlarının kullanılması gerekmektedir. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak viral nükleik asit tespiti, COVID-19 pnömonisi tanısında uygun tanı testi olarak kullanılmaktadır. Ancak RT-PCR sonucunun geç netice vermesi pnömoni tanısının gecikmesine neden olabilir. Bu nedenle, COVID-19 pnömonisinden şüphelenilen hastalarda torasik radyoloji değerlendirmesi genellikle hızlı ve doğru bir anahtar tanı unsurudur (182,183).

Literatürde göğüs röntgeninin tanısal değeri COVID-19 pnömonisinde %30-60 gibi düşük oranlardadır (184). Akciğer grafilerinde viral pnömonide bazı anormallikler görmek mümkün olsa da akciğer grafisi normal dahi olsa hastalık dışlanamamaktadır. Akciğer grafisi normal olan şüpheli hastalarda viral hastalığın erken tanısı için kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi (BT) akla gelmelidir (185,186).

COVID-19 pnömoni hastalarında BT ile bazı tipik radyolojik görüntüler gösterilebilir. COVID-19 enfeksiyonunun baskın BT bulguları bilateral, periferik ve bazal baskın buzlu cam opaklığı, konsolidasyon veya her ikisinin de olmasıdır (Resim 1). COVID-19 pnömonisinin radyolojik bulgularının tüm dünyada karşılaşıldıkça tanınmasıyla birlikte hızlı ve doğru tanı ve tedavi için kılavuzlar ve derlemeler yazılmaktadır (187).

Radyologlar, COVID-19 pnömonisinde torasik BT görüntülerinin bulgularını sınıflandırmanın faydalı olacağını düşünmektedir. British Society of Thoracic Imaging (BTSI) tarafından geliştirilmiş toraks BT tablosunda 4 aşama bulunmaktadır. Bu sınıflandırma Türkiye'deki birçok radyolog tarafından da kullanılmaktadır (188,189). Kuzey Amerika Radyoloji Derneği (RSNA), Torasik Radyoloji Derneği (STR) ve Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) ortaklığı tarafından da uygulanan başka bir sınıflandırma da yine bu görüntülemelerde kullanılmaktadır (190,191).

COVID-19 pnömoni serileri ilk olarak hastalığın ilk görüldüğü ülke olan Çin tarafından rapor edilmiştir. 1014 hastanın prospektif analizine dayanarak, COVID-19 enfeksiyonunu tespit etmede BT'nin duyarlılığının hesaplandığı bir çalışmada duyarlılık %97 olarak hesaplanmıştır. RT-PCR'nin duyarlılığının ise %60 ile %70 arasında olduğu saptanmıştır (192). PCR enfeksiyonu doğrulamak için altın standart

olmasına rağmen, toraks BT'nin COVID-19'un tespiti için daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (193).



Şekil 2.2: Toraks BT'de COVID-19 hastalarında izlenen buzlu cam alanları

Kaynak: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Acil Servisine Başvuran COVID-19 Hastalarının Toraks BT Görüntüleri

Başka bir çalışmada ise yazarlar, COVID-19 pnömonisinin, asemptomatik hastalarda bile, yaklaşık 1 ay içerisinde konsolidasyonlarla seyreden veya konsolidasyonlarla beraber var olan fokal unilateral tutulumdan diffüz bilateral buzlu cam dansitelerine kadar ilerleme gösteren toraks BT görüntüleme anormallikleri ile kendini gösterdiğini kanıtlamışlardır. Görüntüleme özelliklerinin klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi, COVID-19 pnömonisinin erken tanısını kolaylaştırabilmektedir (194). Tipik BT bulguları olup da RT-PCR sonuçları negatif olan hastaların yine de izole edilmesi önerilmektedir (195). Yapılan başka bir çalışmada da, doğrulanmış COVID-19 pnömonisi olan hastalarda toraks BT görüntülemenin değeri analiz edildi. Multilobe ve posterior tutulum, bilateral dağılım ve subsegmental damar genişlemesi (>3 mm) olan periferik buzlu cam opasiteleri COVID-19 açısından tipik görünüm olarak tespit edilmiştir. Toraks BT duyarlılığı %97 ile yüksek saptanmış olup, özgüllüğünün ise %56 ile daha düşük olduğu tespit edilmiştir (196).

Ülkemizde son literatürler ışığında ulusal bir kılavuz yazılmış ve COVID-19 pnömonisi tanısı alan hastaları, BT'deki akciğer tutulumlarını hastalığın ilk gününden iyileşme dönemine kadar 4 evrede tanımlamıştır (197-200):

- 1- Erken evre (ilk semptomun başlangıcından 0-4 gün sonra): Bu evrede, buzlu cam opasiteleri (BCO), tek taraflı veya iki taraflı olarak alt loblarda subplevral olarak dağılmış durumdadır.
- 2- İlerleyen evre (ilk semptomun başlangıcından 5-8 gün sonra): Bu aşama, enfeksiyonun hızla şiddetlendiği ve yaygın buzlu cam opasitelerinin, kaldırım taşı paterninin ve konsolidasyon alanlarının iki taraflı çok loblu bir dağılımla yayıldığı evredir.
- 3- Pik evre (ilk semptomun başlangıcından 9-13 gün sonra): Bu evrede, akciğerlerin etkilenen alanı yavaş yavaş en yüksek tutulum düzeyine ulaşır ve yoğun konsolidasyon daha yaygın hale gelir. Bulgular da yaygın buzlu cam opasiteleri, kaldırım taşı paeterni, konsolidasyon ve parankimal bantları içermektedir
- 4- Gerileme aşaması (ilk semptomun başlangıcından ≥ 14 gün sonra): Bu aşama enfeksiyonun kontrol altına alındığı ve konsolidasyonun da yavaş yavaş gerilediği aşamadır. Kaldırım taşı paterni bu aşamada izlenmemekle birlikte konsolidasyon absorpsiyonunun göstergesi olarak geniş buzlu cam opasiteleri halen gözlemlenebilmektedir (19-22).

Sonuç olarak, COVID-19 pnömonisinin ilk tanısında ve takip muayenesinde toraks BT incelemesinin yeri çok önemlidir. COVID-19 pnömoni yönetiminde ilk radyolojik değerlendirmenin ve seri ölçümlerin tanı tedavi ve takipte yeri yapılan çalışmalarla birlikte daha değerli hale gelmiştir (201).

2.6. COVID-19 Tanı Yöntemleri

Semptomatik hastalarda, COVID-19 olasılığı öncelikle hiperpireksi ve / veya respiratuvar sistem bulguları olanlarda düşünülmelidir. Başka etyoloji ile açıklanamayan ciddi alt solunum yolu kliniği olan hastalarda da düşünülmelidir (202-204). Üst solunum yolu örnekleri, SARS-CoV-2 nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) için ilk akla gelen ve uygun olarak benimsenen örneklerdir. (205).

RT-PCR, burun ve oral mukozadan alınan örnek, trakeadan alınan örnek veya bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerini kullanan tanı testidir. Tanı için öncelik, ağız-

burun kombine mukozal sürüntülerinden alınan örneklerin toplanarak değerlendirilmesidir. Üretilen aerosol çevredeki herkes için önemli bir tehlike oluşturduğundan COVID-19 tanısı için örnek alımında bronkoskopinin kullanımı önerilmemektedir. Bronkoskopi yalnızca entübe hastalarda üst solunum yolu örneklerinin negatif olduğu ve tanının klinik yönetimi önemli ölçüde değiştireceği durumlarda düşünülebilir, bu sebeple klinik ve güvenlik kriterleri karşılandığında ve kesin olmayan tanı durumunda bronkoskopi endike olabilir (206). Bronkoskopiye alternatif olarak, entübe hastalarda solunum yolundan uygun örnekleri elde edebilmek için trakeal aspirasyon ve bronkoskopik olmayan BAL kullanılabilir (25).

Birkaç çalışma, SARS-CoV-2 RNA'sının kan ve feçeste de saptanabileceğini göstermiştir (15,207-209). SARS-CoV-2 RNA'sının respiratuvar sistem yollarında ve akciğer dışı örneklerde ne kadar süreyle bulunduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. SARS-CoV veya MERS-CoV ile bazı enfeksiyon vakalarında tespit edildiği gibi, viral RNA'nın haftalarca insan vücudunda bulunması olasıdır (210-218).

Özellikle asemptomatik hastalarda sürüntü kontaminasyonu nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar olmasına karşın RT-PCR testinin özgüllüğü çok yüksek görünmektedir. Duyarlılık oranı net değildir, ancak %66-80 civarında olduğu tahmin edilmektedir (192). Semptomatik kişilerle yakın temasta bulunan asemptomatik bireylerde test geçerliliği daha da az güvenilir olmakla birlikte; pozitiflik oranı, herhangi bir semptom veya kanıtlanmış enfeksiyon kanıtı olmaksızın %50'ye ulaşabilmektedir (219).

Test bir nazofaringeal sürüntü örneği kullanılarak ve enfeksiyonun başlangıcında yapılırsa, özellikle yüksek oranda maruz kalan kişilerde tek bir negatif test hastanın SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmadığı anlamına gelmez. Bu durumda, testi tekrarlamak veya BAL gibi daha derin bir solunum yolu örneği almak gerekmektedir (220).

RT-PCR dışında yine bazı laboratuvar bulguları da tanıya yardımcı olmaktadır. Hospitalize edilen pnömonili vakalarda başvuru anında karşımıza çıkan kan değerleri genellikle lenfosit sayısının azlığı, bunun yanında da lökosit sayısı ve karaciğer fonksiyon testlerinin yüksekliği olarak saptanmıştır (207,208).

Yine diğer tanıya yardımcı tetkik ise toraks BT olarak bildirilmiştir. COVID-19'lu bireylerdeki tipik tomografi görünütüsü, çevresel başlangıçlı ve inferior kesimlerde buzlu cam dansiteleri ve özellikle ağır vakalarda çift taraflı multilobüler ve alt segment

konsolidasyon alanları olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (221). Tutulan akciğer segmentlerinin sayısının hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte artma eğiliminde olduğu da tespit edilmiştir (186).

2.7. COVID-19 Tedavi Yaklaşımları

Şu anda COVID-19 hastalığını tam tedavi etmek için belirlenmiş bir spesifik tedavi bulunmamasına karşın tedavi daha çok semptomatik ve respiratuvar sistemi desteklemeye yöneliktir (222-224). Farmakolojik tedaviler için mevcut verilerin çoğu, SARS-CoV veya MERS-CoV pandemileri sırasında kullanılan ilaçlardan veya in vitro gözlemlerden elde edilmiş ve öncü olarak kullanılmıştır (225,226). COVID-19 için olası tedavilerin antiviral, antiinflamatuvar ve immünomodülatör ilaçlara, hücre tedavisine, antioksidanlara ve diğer tedavilere dayanan çeşitli klinik çalışmaları pandemi süresince devam etmiş ve halen uygulanan tedaviler yenilenmektedir (227).

2.7.1. COVID-19 Farmakolojik Tedaviler

COVID-19'un farmakolojik tedavisinde şu anda, antiviral ilaçlar (örn. remdesivir), anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikolar (örn. bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab), anti-inflamatuar ilaçlar (örn. deksametazon), immünomodülatör ajanlar (örn., baricitinib, tocilizumab) gibi çeşitli terapötik seçenekler Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yayımlanan Acil Kullanım İzni (EUA) kapsamında veya COVID-19 yönetiminde değerlendirilmektedir (228). Bu tedavilerin klinik faydası spesifiktir ve hastalığın ciddiyetine veya belirli risk faktörlerine göre değişiklik göstermektedir. COVID-19 hastalığının klinik seyri, semptomların başlamasından hemen önce veya hemen sonra SARS-CoV-2 replikasyonunun en yüksek olduğu erken bir faz olan 2 aşamada gerçekleşir. Viral replikasyonun bu aşamasında antiviral ilaçlar ve antikor bazlı tedavilerin daha etkili olması beklenmektedir. Hastalığın sonraki evresi, sitokinlerin salınmasıyla indüklenen hiperinflamatuvar ve protrombotik bir duruma neden olan pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu olarak devam etmektedir. Kortikosteroidler, immünomodülatör tedaviler veya bu tedavilerin bir kombinasyonu gibi anti-inflamatuar ilaçlar, antiviral tedavilere göre bu hiperinflamatuvar evrede mücadeleye ve tedavide sonuca ulaşmakta daha yardımcı olabilmektedir (229).

i)Antiviral Tedaviler

Remdesivir, laboratuvar ortamında virüse karşı antiviral etki gösteren geniş spektrumlu bir antiviral ajandır (230). FDA, remdesivir'in hafif ila şiddetli hastanede tedavi alan yetişkin COVID-19 hastalarında iyileşme süresini kısaltmada plaseboya göre daha üstün olduğunu gösteren üç randomize, kontrollü klinik çalışmanın sonuçlarına dayanarak bu ilacı onayladı (231-233). Bununla birlikte, remdesivir (2750) veya ilaçsız (4088) almak üzere randomize edilen COVID-19'lu 11.330 yatan hastayı içeren 40 ülkeye yayılan 405 hastanede gerçekleştirilen DSÖ DAYANIŞMA çalışmasıyla elde edilen sonuçlar, remdesivir'in mekanik ventilasyonun başlatılması, hastanede kalış süresi ve genel ölüm oranı üzerinde çok az etkisi olduğunu veya hiç etkisinin olmadığını tespit etmiştir (234).

Hidroksiklorokin ve klorokin, başlangıçta pandemi sırasında COVID-19 için antiviral tedaviler olarak kullanılmıştır. Fakat hastanede yatan hastalarda azitromisinli veya azitromisinsiz hidroksiklorokin kullanımını değerlendiren randomize kontrol çalışmalarından elde edilen verilerde plaseboya kıyasla klinik durumu veya genel mortaliteyi iyileştirmediği tespit edilmiştir (234,235). Temas sonrası profilaksi olarak kullanılan hidroksiklorokin randomize kontrol denemelerinden çıkan sonuçta ise SARS-CoV-2 enfeksiyonunu veya semptomatik COVID-19 hastalığını önlemediği saptanmıştır (236,237).

Lopinavir/ritonavir, Human Immundeficiency Virüs (HIV) tedavisi için FDA onaylı bir karma tedavidir ve pandeminin erken dönemlerinde COVID-19'a karşı antiviral tedavi olarak kullanımı önerilmiştir. Şiddetli COVID-19 kliniği olan ve hastaneye yatırılan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada lopinavir-ritonavir tedavisinin anlamlı bir fayda sağlamadığı tespit edilmiştir (238).

Ivermektin de SARS-CoV-2 replikasyonunun inhibisyonunu gösteren bir in vitro çalışmaya dayalı olarak dünya çapında COVID-19 tedavisinde yerini almış FDA onaylı bir anti-paraziter ilaçtır (239). Hafif COVID-19 hastalığı olan 476 yetişkin hastayı içeren tek merkezli, çift kör, randomize bir kontrollü bir çalışmada beş gün boyunca ivermektin 300 mcg/kg olacak şekilde plasebo ile karşılaştırılmış fakat semptomlarda önemli bir iyileşme veya düzelme sağlanmadığı görülmüştür (240).

Favipiravir, viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazı hedefleyen ve rekabetçi olarak etkisiz hale getiren Japonya'da grip tedavisinde de kullanılmış antiviral bir ajandır (241). Yapılan bir çalışmada Favipiravir'in orta ve şiddetli COVID-19 hastalarında ölüm oranını veya mekanik ventilasyon kullanımını azalttığına dair anlamlı bir oran tespit edilememiştir (242).

ii)Anti-SARS-CoV-2 Nötralize Edici Antikor Ürünleri

Plazma tedavisi SARS, MERS ve Ebola salgınları sırasında da değerlendirilmiş fakat etkinliğini desteklemek için randomize kontrol denemelerden yoksun kalmıştır. FDA, yaşamı tehdit eden ciddi COVID-19'u olan hastalar için plazma tedavisinin uygulamasını onaylamıştır (243,244). Umut verici görünse de, yaşamı tehdit eden COVID-19'da nekahat eden plazmanın kullanımını değerlendiren çok sayıda çalışmadan elde edilen veriler karışık sonuçlar ortaya koymuştur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ulusal kayıtlarına dayalı retrospektif bir çalışma, mekanik ventilasyon altında COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalar arasında, daha yüksek anti-SARS-CoV-2 IgG ile iyileşen plazma transfüzyonu alan hastalarda daha düşük ölüm riski olduğunu bildirdi. Üç küçük randomize kontrol çalışmasından elde edilen verilerde, standart tedaviye kıyasla plazma tedavisi ile tedavi edilen hastalarda klinik iyileşme veya genel mortalite açısından önemli bir farklılık olmadığı tespit edildi (245-247).

Regeneron (REGN)-COV2, in vivo viral yükü azalttığı ve uygulandığında virüs kaynaklı patolojik sekelleri önlediği gösterilen SARS-CoV-2 spike proteini üzerindeki reseptör bağlanma alanını hedefleyen iki rakip olmayan IgG1 antikor (casirivimab ve imdevimab) içeren bir antikor kokteylidir (248). Plasebo, 2.4 g REGN-COV2 veya 8 g REGN almak üzere randomize edilmiş COVID-19'lu hastaneye yatırılmamış hastaları içeren çift kör bir denemeden 275 hastanın ara analizinden elde edilen sonuçlarda REGN-COV2 antikor kokteylinin plaseboya kıyasla viral yükü azalttığı bildirilmiştir (249).

Bamlanivimab ve Etesevimab, güçlü anti-spike nötralize edici monoklonal antikorlar olup Bamlanivimab, COVID-19'lu bir hastadan elde edilen iyileşen plazmadan türetilen nötralize edici bir monoklonal antikordur. REGN-COV2 gibi, aynı zamanda SARS-CoV-2'nin reseptör bağlanma alanını da hedefleyerek SARS-CoV-2'yi nötralize ettiği ve insan olmayan primatlarda viral replikasyonu azalttığı

tespit edilmiştir (233). İn vitro deneyler, etesevimab'ın bamlanivimab'dan farklı bir epitopa bağlandığını ve bamlanivimab tarafından bağlanan epitoptaki mutasyonlarla dirençli varyantları nötralize ettiğini ortaya koymuştur (250).

iii) İmmünmodülatör Ajanlar

Şiddetli COVID-19, inflamatuvar belirteçlerde bir yükselme ile karakterize olan ve sitokinlerin salınımının neden olduğu inflamasyonla ilişkili ileri akciğer hasarı ile ilişkilidir. Pandeminin erken seyri sırasında, COVID-19 hastalarında glukokortikoidlerin etkinliği tam olarak bilinmemektedir (251). Klinik olarak şüphelenilen veya laboratuvar tarafından doğrulanmış SARS-CoV-2 ile hastaneye yatırılan ve deksametazon (n=2104) veya olağan bakıma (n=4321) rastgele seçilen hastaları içeren bir çalışmada, deksametazon kullanımının invaziv mekanik ventilasyon veya oksijen desteği alan hastalarda 28 günlük mortaliteyi azalttığını, ancak solunum desteği almayan hastalarda anlamlı bir farkın olmadığını göstermiştir (252).

İnterferonlar, viral bir enfeksiyona karşı bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için gerekli olan ve SARS-CoV-2 salınımını in vitro olarak bastıran sitokinlerdir (253). Küçük, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada solunan Interferon (IFN- β -1a) kullanımının, plaseboya kıyasla daha yüksek klinik iyileşme ve iyileşme oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (254). Başka bir çalışmada ise solunan IFN- β -1a'nın klinik yanıtta anlamlı bir fark oluşmadığı görülmüştür (255).

Anakinra, romatoid artriti tedavi etmek için FDA onaylı bir interlökin-1 reseptör antagonisti olup şiddetli COVID-19'da aşırı sitokin salınımı mantığına dayalı olarak küçük bir vaka kontrol çalışması denemesinde değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme neticesinde, anakinra alan 52 hasta ve standart bakım alan 44 hastadan anakinra'nın, şiddetli COVID-19'lu hastalarda invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir (256).

İnterlökin-6 (IL-6), COVID-19 ile ilişkili hiperinflamatuvar durumun sorumlusu olarak kabul edilen proinflamatuvar bir sitokindir. Bu sitokinin bir IL-6 reseptör inhibitörü ile hedeflenmesi, şiddetli COVID-19 hastalarında olumlu sonuçlar göstermiş ve bu durum vaka raporlarında da tespit edilmiştir (126,257,258).

2.7.2. COVID-19'da Oksijenasyon ve Ventilasyon Yönetimi

i) Konvansiyonel Oksijen Tedavisi

COVID-19'a bağlı solunum yetmezliği bulguları olan hastalar sürekli nabız oksimetresi ile yakından izlenmelidir. Oksijen saturasyonunu (SpO₂) %92 ila %96 (KOAH ise < %88-90) arasında tutmak için nazal kanül veya Venturi maskesi yoluyla hastalara ek oksijen takviyesinde bulunulmalıdır. Klinik olarak ve oksijen saturasyonunda iyileşme varsa, periyodik yeniden değerlendirme ile ek oksijene aralıklarla devam edilmelidir. Semptomlarda ve/veya oksijen saturasyonunda klinik iyileşme veya kötüleşme yoksa, Yüksek Akışlı Nazal Kanül (HFNC) veya İnvaziv Olmayan Pozitif Basıncılı Ventilasyon (NIPPV) gibi invaziv olmayan tedaviler önerilmektedir (251).

ii) COVID-19'da Akut Hipoksemik Solunum Yetmezliğinin Yönetimi

Akut hipoksemik solunum yetmezliği, SARS-COV-2'ye maruz kalmış yetişkin vakalarda en çok karşımıza çıkan komplikasyondur ve geleneksel oksijen tedavisi bu hastalarda oksijen ihtiyacını karşılamaya yeterli olamayabilir. Bu hastalar, yüksek akışlı nazal kanül (HFNC), noninvaziv pozitif basıncılı ventilasyon (NIPPV), endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon (IMV) veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gibi gelişmiş ileri solunum yolu desteği ile tedavi edilmelidir (251).

iii) Yüksek Akışlı Nazal Kanül (HFNC) ve Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon (NIPPV)

HFNC ve NIPPV, COVID-19 ile ilişkili akut hipoksemik solunum yetmezliğinin yönetiminde kullanılabilen, invaziv olmayan gelişmiş solunum destek yöntemleridir ve endikasyonu olan hastalarda invaziv mekanik ventilasyondan kaçınmada efektif yöntemler arasındadır (251). HFNC'nin geleneksel oksijen tedavisine ve mekanik ventilasyon öncesi NIPPV'ye kıyasla etkinliğini değerlendiren bir meta-analiz çalışması, HFNC'nin mekanik ventilasyondan önce kullanıldığında, konvansiyonel oksijen tedavisi ve NIPPV'ye kıyasla hastaların prognozunda daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (259). HFNC veya NIPPV kullanımı, özellikle iyi bir arayüz bağlantısı ile kullanıldığında, hastane kaynaklı bulaşma riskinin de düşük olmasını sağlamaktadır

(260). Ancak, bu tedavi yöntemleri daha büyük bir aerosolizasyon riski oluşturduğundan negatif basınçlı odalarda kullanılmalıdır (261).

Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyon (NIPPV), KOAH, kardiyojenik pulmoner ödem nedeniyle solunum yetmezliği gelişen veya ARDS yerine altta yatan obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) olan COVID-19'lu hastanede yatan hastalarda kullanılabilir (262). Aerosolizasyon riskini en aza indirmek için yüz maskeli (tam yüz veya oronazal) NIPPV'de, antimikrobiyal filtreli bir ekspiratuar valf ile entegre maskelerin kullanılması bulaş riski sebebiyle tavsiye edilmektedir (251).

iv) Endotrakeal Entübasyon ve Akciğer Koruyucu İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Yaklaşmakta olan solunum yetmezliği mümkün olduğunca erken tanınmalı ve ilk geçiş başarısını en üst düzeye çıkarmak için yetenekli bir uygulayıcı tarafından derhal endotrakeal entübasyon yapılması önerilmektedir. Klinisyenler ve diğer sağlık personeli, entübasyondan önce endotrakeal entübasyon ve manuel ventilasyon gerçekleştirirken bulaş riskinin yüksek olduğunu önlük, eldiven, N95 maskeleri ve göz koruması içeren uygun kişisel koruyucu ekipmanlarını giymelidir (263).

2.7.3. COVID-19'un Hastalığın Şiddetine Göre Yönetimi

i) Asemptomatik Hasta

COVID-19 ile uyumlu herhangi bir klinik semptomu olmayan SARS-CoV-2 testi pozitif olan kişilere kendilerini izole etmeleri ve klinik semptomları izlemeleri önerilmelidir (251).

ii) Hafif Tutulum

Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) yönergelerine göre, hafif hastalığı olan bireyler, destekleyici bakım ve izolasyon ile ayaktan tedavi edilebilirler. Laboratuvar ve radyografik değerlendirme rutin olarak önerilmemekle birlikte yaşlı önceden mevcut rahatsızlıkları olan hastalar, klinik iyileşme sağlanana kadar yakından izlenmelidir. NIH Covid-19 Tedavi Yönergeleri Paneli, hafif hastalıkta deksametazon kullanımını da önermektedir (251).

iii)Orta Tutulum

Orta derecede COVID-19 hastalığı olan hastalar yakın takip için tedavilerini hastanede almalıdır. Hastanede yatan tüm hastalar, volüm kaybı durumunda izotonik sıvı resüsitasyonu ile destekleyici bakım almalı ve SpO2 %96 nın altında ise ek oksijen tedavisi başlatılmalıdır (136). Ampirik antibakteriyel tedavi, yalnızca bakteriyel enfeksiyon şüphesi varsa başlanmalı ve endike değilse mümkün olduğunca erken dönemde kesilmelidir. COVID-19'lu hastalar trombozise yatkınlıkları sebebiyle risk altında olduklarından uygun antikoagülasyon ile tromboembolik hadiselerin önüne geçilmelidir Hastanede yatan ve ek oksijene ihtiyacı olan hastalarda remdesivir ve deksametazon tedavi planında düşünülebilir (251).

iv)İleri ve Ağır Tutulum

Şiddetli/kritik COVID-19 hastalığı olan hastaların hastaneye yatırılması gerekir. COVID-19'un protrombotik bir durumla ilişkili olduğu düşünüldüğünde, tüm hastalar profilaktik antikoagülasyon ile korunmalıdır (263). Böbrek yetmezliği kliniğindeki hastalarda renal replasman tedavisi düşünülmelidir. Entübasyon gerektirmeyen hastalarda HFNC veya NIPPV akla gelecek ilk uygulamalar olmalıdır. Endotrakeal entübasyon endike değilse, uyanık hastaların HFNC prone pozisyonunda olması oksijenasyonu iyileştirebilmektedir (251).

NIH Covid-19 Tedavi Yönergeleri Paneli, invaziv olmayan veya invaziv ventilasyon yoluyla oksijene bağlı olan hastanede yatan hastalarda deksametazon kullanılmasını şiddetle tavsiye etmektedir. Deksametazon ve remdesivir veya barisitinib veya tocilizumab ile tek başına deksametazon ile kombinasyon tedavisi, hastalık progresyonu olan hastalarda da önerilmektedir (129,228,263).

NIH Covid-19 Tedavi Yönergeleri Paneli, COVID-19 nedeniyle hızlı solunum dekompanseasyonu sergileyen yakın zamanda hastaneye yatırılan hastalarda tocilizumab (tek bir intravenöz doz olarak) kullanılmasını önermektedir. Yaklaşmakta olan solunum yetmezliği mümkün olduğunca erken tanınmalı daha önce de anlatıldığı üzere endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır (129,263).

Ortalama arter basıncını 60 mmHg ile 65 mmHg arasında tutmak için vazopressörlerin kullanımı önerilmekle birlikte seçilecek ilk ajanın Norepinefrin olması tercih edilmektedir. ARDS'li COVID-19 hastalarının yönetimi, yüzüstü

konumlandırma dahil olmak üzere diğer nedenlerden kaynaklanan klasik ARDS yönetiminden farksız olmamalıdır (129). ECMO, yalnızca refrakter solunum yetmezliği olan hastalarda düşünülmelidir (251).

2.8. COVID-19 Aşı Çalışmaları

Birçok ülke COVID-19'un neden olduğu yeni enfeksiyonlarla savaşmaya devam ederken, virüse karşı bağışıklığı sağlamak ve bulaşmayı durdurmak için aşı geliştirme çalışmaları hızlandı (264,265). Aşılar, belirli bulaşıcı hastalıklara karşı aktif bağışıklık sağlamak için kullanılan biyolojik preparatlardır. Bunu, patojende bulunan bir molekül olan bir antijene karşı bağışıklık oluşturarak yaparlar (266).

COVID-19 aşı çalışmaları tahmin edilenden daha hızlı şekilde ilerlemekte olup şu anda, klinik öncesi gelişim aşamasında olan 184 ve klinik gelişim aşamasında olan 104 aday aşı bulunmaktadır (267). Son veriler, dünya çapında onaylanmış ve şu anda kullanımda olan 18 COVID-19 aşısının uygulandığını göstermektedir (267,268). COVID-19 aşıları, yapılımlarına göre dört ana kategoride izlenmektedir. Bu aşılar; tam virüs aşıları, protein bazlı aşılar, viral vektör aşıları ve nükleik asit aşılarıdır (269).

i) Tam Virüs Aşıları

Tam virüs aşıları, koruyucu bağışıklığı tetiklemek için COVID-19 etkeninin zayıflamış (zayıflatılmış) veya inaktive edilmiş bir formunu kullanır. Canlı atenüe aşılar, virüsün hala büyüeyebilen ve çoğalabilen ancak hastalığa neden olmayan, zayıflatılmış formunu içermektedir (269). İnaktive aşılar, genetik materyali ısı, kimyasallar veya radyasyon tarafından tahrip edilmiş virüsleri barındırır, bu nedenle hücreleri enfekte edemez ve çoğalamazlar, ancak yine de bir bağışıklık tepkisini tetikleyebilirler (270). Her iki tip tam virüs aşısı, mevcut birçok aşının temelini oluşturan denenmiş ve test edilmiş yıllardır kullanılan aşı yaklaşımlarıdır (271).

Şu anda klinik geliştirme aşamasında olan 16 inaktive ve iki canlı zayıflatılmış aday SARS-CoV-2 aşısı yer almaktadır (267). Canlı zayıflatılmış SARS-CoV-2 aşı adaylarının avantajları, adjuvanlara ihtiyaç duymadan koruma için gerekli olan güçlü mukozal ve hücrel bağışıklığı hedeflemeyi ve uyarmayı başarmaktadır (272,273). Bu aşının dezavantajları ise SARS-CoV-2, enfekte hastaların dışkıyla atıldığından ve canlı-zayıflatılmış SARS-CoV-2 aşısı ile aşılananların dışkıyla atılabileceği ve muhtemelen aşılınmamış bireylere SARS-CoV-2 bulaşmasına yol açabileceği

endişesi bulunmaktadır (274,275). Canlı zayıflatılmış SARS-CoV-2 aşısının diğer bir dezavantajı ise aşı suşu ile dolaşımdaki vahşi tip virüs arasında yeni viral varyantlar oluşturarak rekombinasyon riskinin de aratabileceği yönündedir. Ayrıca, canlı atenüe edilmiş bir SARS-CoV-2 aşısının üretimi ve formülasyonu sıkı kalite kontrol gerektirir. En az iki SARS-CoV-2 inaktive aday aşı, acil kullanım için onay almıştır (267,268).

ii)Protein Bazlı Aşılar

Virüsün alt birimlerini ya da virüs benzeri parçacıkları içeren iki tip protein bazlı aşı vardır (276). Protein alt birim aşıları, rekombinant protein teknikleriyle üretilen viral antijenik parçalardan oluşur (277). Tam virüs aşılarına kıyasla üretilmeleri kolay, nispeten güvenli ve iyi tolere edilebilirler. Protein alt birim aşılarının sınırlı olma sebebi düşük immünojenisiteledir (278). Bu nedenle, adjuvanların kullanımı immünojenisiteyi geliştirmek için alt birim aşılarında gereklilik oluşturur (269). Şu anda klinik geliştirme aşamasında olan 33 SARS-CoV-2 protein alt birim aday aşı bulunmaktadır ve bunlardan en az birinin yüksek titrelerde nötralize edici antikorları indüklediği faz III klinik çalışmalarda tespit edilmiştir (267,279).

Alt birim aşılarının dışında, diğer protein bazlı SARS-CoV-2 aday aşıları, koronavirüs yapısını taklit eden ancak genetik materyal içermeyen virüs benzeri parçacıklar kullanılmaktadır (276). Şu anda klinik geliştirme aşamasında olan beş virüs benzeri parçacık aşısı çalışması bulunmaktadır (267).

iii)Viral Vektör Aşıları

Virüsler, konakçılarının hücrelerini işgal ederek ve protein üretimini indükleyerek hayatta kalır ve çoğalırlar. Protein üretimini uyaran virüs parçacıkları, bir bağışıklık tepkisini tetikleyebilen antijenler, moleküller içerir (274). Bu ilke, konakçı hücrelerin yalnızca belirli antijenler yapmak için bir kod aldığı viral vektör aşılarının temelini oluşturur. Viral vektör, hücreyi istila etmek ve SARS-CoV-2 antijenleri için kodu yerleştirmek amacıyla araçlar sağlayan bir dağıtım sistemi görevi görür. Vektör olarak kullanılan virüs, kimyasal olarak zayıflatılarak hastalığa sebebiyet vermez. Bu şekilde vücut, hastalığa yakalanmadan güvenli bir şekilde bağışıklık oluşturabilir (278,280). Viral vektör aşılarının dezavantajı, ise insanlar daha önce viral vektöre maruz kalmışsa ve buna karşı bir bağışıklık tepkisi geliştirmişse, bu potansiyel olarak aşının etkinliğini

azaltabilmektedir (276). Şu anda klinik geliştirme aşamasında olan 16 replike olmayan ve iki replike olan viral vektör adayı SARS-CoV-2 aşısı çalışması bulunmaktadır (267). Tamamı replike olmayan viral vektörler kullanan çeşitli viral vektör SARS-CoV-2 aday aşılı, acil kullanım için dünya çapındaki düzenleyici otoriteler tarafından onay almıştır (267,268).

iv)Nükleik Asit Aşılı

SARS-CoV-2 nükleik asit aşılı, bağışıklık tepkisini harekete geçiren bir SARS-CoV-2 proteini için deoksiribonükleik asit (DNA) veya ribonükleik asit (RNA) formunda genetik talimatlar kullanır. COVID-19'dan önce, bu teknolojiyi lisanslı hiçbir aşısı kullanmadığından bu platform kanıtlanmamıştı. DNA aşılı, önce bir bakteriyel plazmit içine yerleştirilen antijeni kodlayan bir DNA parçası kullanarak oluşturulur. Plazmidler, ana kromozomal DNA'yı bağımsız olarak çoğaltabilir ve hücreler arasında gen aktarımı için basit bir köprü görevi görmektedir. Bu nedenle, zaten genetik mühendisliğinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar ve ana makinenin antijen mesajını hücrelerin içindeki proteine çevirmesini sağlarlar (273,280).

Öte yandan RNA aşılı, ilgilenilen antijeni, hücresel fabrikalar tarafından protein üretmek için kullanılan amoleküler şablon olan bir haberciRNA (mRNA) veya kendi kendini çoğaltan RNA'da kodlarlar (273,280). RNA, kendi başına enjekte edilebilir, nanopartiküller içinde kapsüllenebilir veya DNA aşılı için geliştirilen bazı tekniklerin kullanımıyla hücelere sürülebilir. DNA veya RNA hücrenin içine girip antijen üretmeye başladığında, bunlar daha sonra yüzeyinde görüntülenir ve burada bağışıklık sistemi tarafından tespit edilerek hedeflenen yanıt tetiklenir. Bu yanıt, öldürücü T hücrelerini (enfekte hücreleri arayan ve öldüren), antikor üreten B hücrelerini ve antikor üretimini destekleyen yardımcı T hücrelerini barındırır (271,278).

Şu anda klinik geliştirme aşamasında olan en az 10 DNA ve 18 RNA aday aşısı bulunmakla birlikte SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen birkaç mRNA aşısı acil kullanım için onay almıştır. Bu, aşılama tarihinde ilk kez bir nükleik asit aşısının halk sağlığı programlarında kullanım için onaylandığı durumdur (267,268).

v)COVID-19 Aşısının Piyasaya Sürülmesi

2021 ortasına kadar dünya çapında üç milyar dozdan fazla COVID-19 aşısı uygulandı ve dünya nüfusunun %24'ü en az bir doz COVID-19 aşısı oldu. Aynı zamanda, dünya çapında her gün 40 milyondan fazla COVID-19 aşı dozu uygulanmaktadır. 2021 ortasına kadar vatandaşlarının en az %50'sini COVID-19'a karşı aşılamaş olan ülkeler arasında Birleşik Krallık, Şili, Uruguay, İsrail, Bahreyn, Macaristan, İtalya, İspanya, Almanya, Amerika Birleşik Devletleri ve Fransa yer alırken düşük gelirli ülkelerdeki insanların yalnızca %1'i 2021 Haziran ayı sonuna kadar bir COVID-19 aşı dozu olabilmıştır (281).

2.9. COVID-19'dan Korunma Yöntemleri

Hastalığa yakalanmamanın en etkin yöntemi etken ile karşılaşmamak ve ona göre tedbirlerimizi almaktır (282). Tüm pandemi döneminde yapılmış çalışmalara bakıldığında etkenin yayılma şeklinin insanlar arasında nefes yoluyla veya respiratuvar sistem ürünlerinin bulaşması ile ya da bu ürünlerin ulaştığı yere temas edilerek enfekte elin mukoza ile teması sonrası olmaktadır (135).

i)El Hijyeni

Hastalığa yakalanmamak için kullanılacak en iyi yöntemlerden biri ellerin sık sık yıkanarak kontaminasyonun önüne geçilmesidir (283). Uygun el yıkama şekli en az 20-30 saniye dezenfekte özelliği olan sabun ve bol su ile yıkamaktır (284). Bunlara ulaşamadığı takdirde elin en az %60 alkolün bulunduğu antiseptik solüsyonların kullanımı tavsiye edilmektedir (282,285). El temizliğine ek olarak ellerin gün içerisinde yüz, göz, ağız ve burun ile temas etmemesine özen gösterilmelidir (282,283).

ii)Sosyal Mesafe ve İzolasyon

Virüs damlacık yoluyla 1-2 metre mesafeye kadar yayılabildiğinden diğer insanlarla aramıza en az 2 metre mesafe konularak yakın temastan kaçınılması önerilmektedir. Semptomu olmayan insanların da taşıyıcı olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (282).

iii)Çevre Hijyeni

Korunma yöntemlerinden birisi de virüsün temas ettiği yüzeylerin temizliğidir. El yıkamanın çevre kirliliğini de engellemede rolü yüksektir. Kalabalık yerlerde elin temas ettiği yüzeyler sıklıkla temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. (286). Yaşadığımız veya çalıştığımız ortamların sık sık havalandırılması ve kullanılan yüzeylerin su ve dezenfektan ile temiz hale getirilmesi önerilmektedir. (282).

iv)Maske Kullanımı

Hastalığın bulaşını engelleyen bir diğer faktör de tıbbi maske kullanımındır. Damlacık yoluyla bulaşan hastalıkların önleminde tıbbi maske kullanımı önemli bir faktördür. Maske kullanılırken dış yüzeyine temas edilmemeli çıkarırken dikkatli davranılmalıdır (283,287). Hasta olmayanların da kendilerini korumak için maske kullanması önerilmektedir (282,288).

v)Sağlık Çalışanlarının Korunması

Sağlık çalışanları için şüpheli semptomları bulunan hastalar için ayrı bir alan oluşturulmalı ve hastalar uygun koruyucu ekipmanla bu alanda değerlendirilmelidir (289). Bu sebeple hastaların hastaneye başvuru anından itibaren kademeli olarak doğru yönlendirilmesi ve önceden belirlenen alana alınması önerilmektedir (287). Hastalara müdahalede bulunan tüm sağlık çalışanları kişisel koruyucu ekipman kullanımına dikkat etmelidir (135). N95 maske ise maruziyet riskinin arttığı entübasyon, trakeal aspirasyon, bronkoskopi gibi işlemler sırasında gereklidir (283).

vi)Hastaların İzolasyonu ve Takibi

Hastalık tanısı almış olup kendi evinde takip edilen hastaların da hastanede olduğu gibi evde izole olmaları ve aynı eşyaları sağlıklı bireylerle kullanmamaları önerilmektedir (283). Hastaların çamaşırları ayrı makinede en az 60-90 derecede yıkanmalıdır. Enfekte bireyle teması olan sağlıklı kişilerin en az 2 hafta kendilerini toplumdaki uzaklaştırarak takip etmesi önerilmektedir (135).

vii)Uyarı ve Tavsiyeler

Nazal bölgenin antiseptiklerle dezenfeksiyonunun virüsü öldürme ya da virüsten koruma gibi bir faydasının olduğuna dair herhangi bir bulgu saptanmamıştır (283,284). Çiğ veya az pişmiş hayvan ürünlerinin barındırdığı mikroorganizmalar sebebiyle yenilmemesi önerilmektedir (284). Hastalığa karşı immün sistemin güçlü tutulması ve bu yönde hayat kalitesinin düzenli olmasının da gerekliliği unutulmamalıdır (290).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 16.02.2021 tarih ve 03/67 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma 07.04.2020 ile 31.07.2020 tarihleri arasında COVID-19 hastalığının İstanbul'da ilk görüldüğü dönemde İstanbul Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp kliniğine başvuran ve nefes darlığı şikayeti olan hastaların retrospektif olarak taranması ile yapıldı. Veriler hastane bilgi yönetim sistemi "Nucleus" veri tabanından elde edildi. Uluslararası Tanı Kodlaması (ICD)'nda R06.0 'dispne' tanısı kullanılan hastalar çalışmamızda yer aldı. Dahil edilenler 18 yaş üzerindeki tüm bireylerdi.

Nefes darlığı şikayeti ile acil servise başvuran çalışmamıza uygun 420 hasta kaydına ulaşıldı. 420 hastadan 149'unun dosya verilerinin eksik olduğu tespit edildiğinden çalışma dışında tutuldu. Çalışma geriye kalan uygun 271 hasta ile tamamlandı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, bilinen kronik hastalıkları, başvuru şikayetinin başladığı süre, acil servis başvurularındaki vital bulguları (ateş, solunum sayısı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, oksijen saturasyonu), hemogram parametreleri, biyokimyasal parametreler, serolojik testler, koagülasyon parametreleri ve çekilen toraks BT'ler analiz edildi. Görüntüleme tetkikleri iki radyolog tarafından gözden geçirildi.

Hastaların kesin tanıları COVID-19, konjestif kalp yetmezliği, KOAH veya astım atak, diğer akciğer enfeksiyonları, malignite, pulmoner emboli ve diğer hastalıklar olmak üzere sınıflandırıldı. Hastaların sistolik kan basıncı, nabız, solunum sayısı, ateş ve bilinç durumunun değerlendirildiği Modifiye Early Warning Skoru (MEWS) hesaplandı (Tablo 3.1). MEWS için uygulanan Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi neticesinde cut off değeri 4 olarak kabul edildi. Biz de faydalı olacağını düşündüğümüz yeni bir skorlama sistemi oluşturduk. Bu skorlama içerisinde hastanın oksijen saturasyonu, predispozan faktörler (ek hastalıklar), efüzyon varlığı, radyolojik bulgular ve yaşa bakıldı (Tablo 3.2). Skorlama sistemimizi içinde bulunan faktörlerin baş harflerini İngilizce baz alıp OPERA (Oxygen, Predisposing factors, Effusion, Radiology, Age) şeklinde isimlendirdik. Bu skorlamada iki parametre demografik veri, iki parametre radyolojik bulgu ve bir parametre vital bulgulardan oluşmaktadır. Değer aralığı toplamı 0-11 arasındadır. Yine bu skorlama tablosu için uygulanan ROC

analizi neticesinde cut off değeri 6 olarak kabul edilmiştir. Bu skorlama sistemlerini nefes darlığı ile acil servise başvuran hastaların morbidite ve mortaliteyi öngörme gücü açısından analiz ettik. Ayrıca hastaların aldığı tanı sonrası taburculuk durumu, servis ya da yoğun bakım takibi, iki ay içerisindeki mortaliteleri de değerlendirildi. Hastaların mortalite bilgilerine Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) üzerinden ulaşıldı.

| Parametre | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
|------------------------------------|-------|--------|-----------|-----------|---------|---------|-------|
| Solunum Sayısı (/dk) | <8 | | 9-11 | 12-20 | | 21-24 | ≥25 |
| Oksijen saturasyonu (%) | ≤91 | 92-93 | 94-95 | ≥96 | | | |
| Vücut Isısı (°C) | ≤35.0 | | 35.1-36.0 | 36.1-38.0 | 38.1-39 | ≥39.1 | |
| Sistolik Kan Basıncı (mmHg) | ≤90 | 91-100 | 101-110 | 111-219 | | | ≥220 |
| Kalp Hızı (/dk) | ≤40 | | 41-50 | 51-90 | 91-110 | 111-130 | ≥131 |
| Bilinç Düzeyi | | | | Uyanık | | | VPU** |

Tablo 3.1: MEWS Skorlama Sistemi*

**VPU: Sözlü Uyarana Yanıt (V) , Ağrılı Uyarana Yanıt (P), Yanıtsız (U)

(*Her bir parametre 3 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Değer aralığı 0-18 arasındır)

| Yaş | | Eşlik Eden Hastalık | |
|-------------------------|---|-----------------------------------|---|
| 18-39 | 0 | Eşlik Eden Hastalık Yok | 0 |
| 40-64 | 1 | DM, KAH, KBY varlığı | 1 |
| ≥65 | 2 | Eşlik Eden Akciğer Hastalığı* | 2 |
| | | Her İki Hastalık Grubunun Varlığı | 3 |
| Oksijen satürasyonu (%) | | Görüntüleme Akciğer Tutulumu | |
| ≥93 | 0 | Tutulum yok | 0 |
| 92-81 | 1 | Tek Lob Tutulumu | 1 |
| ≤80 | 2 | | |
| Plevral Efüzyon | | Tek Akciğer Tutulumu | 2 |
| Yok | 0 | | |
| Var | 1 | Bilateral Tutulum | 3 |

Tablo 3.2: OPERA Skorlama Sistemi**

(*Dekompanse Kalp Yetmezliği, KOAH, Akciğer Malignitesi, Malignitelerin Akciğer Tutulumu, Pulmoner Emboli

**Bu skorlamada iki parametre demografik veri, iki parametre radyolojik bulgu ve bir parametre vital bulgulardan oluşmaktadır. Değer aralığı 0-11 arasındır)

Çalışma dışlama kriterleri:

- 18 yaş altında olanlar
- Acil servis başvurusunda nefes darlığı şikayeti olmayanlar
- Görüntüleme işlemi uygulanmamış hastalar
- Hastane bilgi yönetim sisteminde verileri eksik olan hastalar

Power analizi için sağlık bakanlığının son 7 gün içinde Şüpheli COVID-19 hasta sayısı baz alınmıştır.çalışma için hesaplanan formül: $n = \frac{N \cdot t^2 \cdot P \cdot q}{d^2(N-1) + t^2 \cdot P \cdot q}$ P:0.50, q:0.50, t:1.96 (alfa 0.05 için), d:0.05 n:761238/1982 n:383'tür. ÇalıŐmamızdaki hasta sayısı da bu analize göre belirlenmiŐtir. ÇalıŐmamız Dünya Tıp Birliği (WMA) Helsinki Bildirgesi 1964 (1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008, 2013 versiyonları dahil) ve/veya Dünya Tıp Birliği Hawaii Bildirgesi kurallarına uygun yrtlmŐtir.

İstatistiksel hesaplamaların tümü R yazılımı (versiyon 4.0.5) kullanılarak yapıldı (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Available online: <http://www.r-project.org/>). DeđiŐkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Analizde normal dağılan sürekli veriler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sürekli veriler ortanca (eyrekler arası açıklık) olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterildi. Kategorik veriler için gözlem sayısının yeterli olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ile, gözlem sayılarının yetersiz olduğu durumda Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. Sensivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri 'DTComPair' paketi kullanılarak hesaplandı. Sensivite ve spesifite karŐılaŐtırılmaları McNemar testi ile hesaplanırken, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer jeneralize skor istatistiği ile hesaplandı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada incelenen 271 hastanın demografik özellikleri incelendiğinde 149 (%55)'u kadın, 122 (%45)'si erkekti. Yaş ortalaması 60.6 ± 18.1 olarak saptandı (Tablo 4.1).

Hastaların kronik hastalık öyküleri incelendiğinde 75 (%27.7) hastanın diyabetes mellitus, 32 (%11.8) hastanın kronik böbrek yetmezliği ve 72 (%26.6) hastanın koroner arter hastalığı olduğu görüldü. Hastalar akciğer ve kardiyak hastalıklar açısından incelendiğinde 44 (%16.2) hastada dekompanse kalp yetmezliği, 51 (%18.8) hastada KOAH/Astım, 17 hastada (%6.3) akciğer malignitesi, 17 (%6.3) hastada akciğerde metastatik tutulum, 9 (%3.3) hastada da diğer akciğer hastalıklarının olduğu tespit edildi. 133 (%49.1) hastada ise kronik akciğer hastalığı gözlenmedi (Tablo 4.1).

Hastaların 188 (%69.4)'i son iki gün şikayet belirtirken, 40 (%14.8)'i 2-7 gündür ve 43 (%15.9)'ü yedi günden daha fazladır şikayetlerinin olduğunu belirtti (Tablo 4.1).

Eşlik eden semptomları açısından hastalar değerlendirildiğinde: 21 (%7.7) hasta ateş, 48 (%17.7) hasta öksürük, 26 (%9.6) hasta miyalji, 7 (%2.6) hasta boğaz ağrısı ve 73 (%26.9) hasta diğer semptomlar ile acil servisimize başvurdu. Hastaların vital bulgularının ortalamaları sırasıyla ateş 36.3 ± 0.8 °C, nabız dakikada 97.6 ± 21 , sistolik kan basıncı 144.4 ± 31.5 mmHg, diyastolik kan basıncı 78.5 ± 16.9 mmHg, solunum sayısı dakikada 20.8 ± 4.1 ve oksijen saturasyon $\%93 \pm 7.2$ şeklindeydi (Tablo 4.1).

Çalışmamızda yer alan hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde hemoglobin değeri ortalaması 12.3 ± 2.3 g/dL, hematokrit $\%37.4 \pm 6.4$, Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) 86.4 ± 7.7 fL, Lökosit Sayısı (WBC) $9.03 (7-11.48) 10^3/\mu\text{L}$, lenfosit $1.8 (1.1-2.5) 10^3/\mu\text{L}$, trombosit $259 (214.5-335.5) 10^3/\mu\text{L}$, glukoz $118 (99-155.5)$ mg/dL, Kan Üre Azot (BUN) $15.9 (12.2-25.7)$ mg/dL, kreatinin $0.9 (0.8-1.2)$ mg/dL, ALT $19 (13-29.5)$ IU/L, AST $19 (15-28)$ IU/L, sodyum (Na) 137 ± 9.4 mEq/L, potasyum (K) 4.3 ± 0.6 mEq/L, troponin $5.5 (2.2-23.7)$ pg/ml, D-Dimer $241.5 (145-517.8)$ ng/ml, prokalsitonin $0.13 (0.06-0.28)$ ng/ml ve CRP $10.3 (2.8-57)$ mg/L olarak hesaplandı (Tablo 4.2)

Tablo 4.1: Tüm Hastaların Klinik Geçmiş Bilgileri, Geliş Semptomları ve Vital Bulguları

| Parametre | Toplam (n=271) |
|------------------------------|----------------|
| Yaş | 60.6 ± 18.1 |
| Cinsiyet | |
| Kadın | 149 (55.0%) |
| Erkek | 122 (45.0%) |
| Kronik Hastalıklar | |
| Diyabetes Mellitus | 75 (27.7%) |
| Kronik Böbrek Yetmezliği | 32 (11.8%) |
| Koroner Arter Hastalığı | 72 (26.6%) |
| Dekompanse Kalp Yetmezliği | 44 (16.2%) |
| KOAİ | 51 (18.8%) |
| Akciğer Kanseri | 17 (6.3%) |
| Akciğerde Metastatik Tutulum | 17 (6.3%) |
| Diğer Akciğer Hastalıkları | 9 (3.3%) |
| Şikayet Gün Sayısı | |
| Son 2 gün | 188 (69.4%) |
| 2-7 gün | 40 (14.8%) |
| >7 gün | 43 (15.9%) |
| Eşlik Eden Semptomlar | |
| Ateş | 21 (7.7%) |
| Öksürük | 48 (17.7%) |
| Miyalji | 26 (9.6%) |
| Boğaz Ağrısı | 7 (2.6%) |
| Diğer Semptomlar | 73 (26.9%) |
| Vital Bulgular | |
| Ateş, °C | 36.3 ± 0.8 |
| Nabız/dk | 97.6 ± 21.0 |
| Sistolik Kan Basıncı, mmHg | 144.4 ± 31.5 |
| Diyastolik Kan Basıncı, mmHg | 78.5 ± 16.9 |
| Solunum Sayısı/dk | 20.8 ± 4.1 |
| Oksijen Satürasyonu, % | 93.0 ± 7.2 |

Tablo 4.2: Hastaların Laboratuvar Bulguları

| Parametre | Toplam (n=271) |
|--------------------------------|---------------------|
| Hemoglobin, g/dL | 12.3 ± 2.3 |
| Hematokrit, % | 37.4 ± 6.4 |
| MCV, fL | 86.4 ± 7.7 |
| WBC, 10 ³ /μL | 9.03 (7.00-11.48) |
| Lenfosit, 10 ³ /μL | 1.8 (1.1-2.5) |
| Trombosit, 10 ³ /μL | 259.0 (214.5-335.5) |
| Glukoz, mg/dL | 118.0 (99.0-155.5) |
| BUN, mg/dL | 15.9 (12.2-25.7) |
| Kreatinin, mg/dL | 0.9 (0.8-1.2) |
| ALT, IU/L | 19.0 (13.0-29.5) |
| AST, IU/L | 19.0 (15.0-28.0) |
| Na, mEq/L | 137.0 ± 9.4 |
| K, mEq/L | 4.3 ± 0.6 |
| Troponin, pg/ml | 5.5 (2.2-23.7) |
| D-Dimer, ng/ml | 241.5 (145.0-517.8) |
| Prokalsitonin, ng/ml | 0.13 (0.06-0.28) |
| CRP, mg/L | 10.3 (2.8-57.0) |

Acil servis başvurusu öncesi şikayet gün sayısına göre mortalite sayıları incelendiğinde son iki gündür şikayeti olan hastaların 31 (%16)'i, son 2-7 gündür şikayeti olan hastaların 8 (%20)'i ve yedi günden fazla şikayeti olan hastaların 4 (%9.3)'ü mortal seyretti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0.376) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hastaların Mortalitesine Göre Başvuru Anında Şikayet Gün Sayısının Karşılaştırılması

| | Şikayet Gün Sayısı | | | p-Değeri |
|------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|
| | Son 2 gün n=188 (69%) | 2-7 gün n=40 (15%) | >7 gün n=43 (16%) | |
| Mortalite | | | | |
| Taburcu | 157 (84%) | 32 (80%) | 39 (91%) | 0.376 ² |
| Exitus | 31 (16%) | 8 (20%) | 4 (9.3%) | |

¹n (%)

² Pearson Ki-kare testi

Çalışmamızda acil servise nefes darlığı ile başvuran hastaların COVID-19 hastalığına diğer hastalıklar da eşlik edebilmekteydi. 83 (%30.6) hasta izole COVID-19, 30 (%11.1) hasta izole dekompanse kalp yetmezliği, 46 (%17.0) hasta izole diğer akciğer enfeksiyonu, 17 (%6.2) hasta izole KOAH atağı, 11 (%4.1) hasta izole olarak malignite, 6 (%2.2) hasta izole pulmoner emboli ve 78 (%28.8) hasta da diğer hastalıklar ile ilgili tanı aldı. Hastaların aldığı ön tanılar ve geliş semptomları karşılaştırıldığında ateş semptomu ile başvuran hastaların 16 (%45.7)'si COVID-19, 7 (%20.0)'si diğer akciğer enfeksiyonu, 3 (%8.6)'ü malignite, 2 (%5.7)'si pulmoner emboli ve 7 (%20.0)'si diğer tanılarını aldı. Öksürük semptomu ile başvuran hastaların 29 (%40.8)'u COVID-19, 11 (%15.5)'i konjestif kalp yetmezliği, 15 (%21.1)'i diğer akciğer enfeksiyonu, 6 (%8.5)'si KOAH/Astım atağı, 3 (%4.2)'ü malignite, 1 (%1.4)'i pulmoner emboli ve 6 (%8.5)'si diğer tanılarını aldı. Miyalji semptomu ile başvuran hastaların 10 (%31.2)'u COVID-19, 6 (%18.8)'si diğer akciğer enfeksiyonu, 2 (%6.2)'si malignite ve 14 (%43.8)'ü diğer tanılarını aldı. Boğaz ağrısı semptomu ile başvuran hastaların 6 (%66.7)'si COVID-19, 2 (%22.2)'si diğer akciğer enfeksiyonu ve 1 (%11.1)'i diğer tanılarını aldı. Diğer semptomlar ile başvuran hastaların 22 (%17.7)'si COVID-19, 16 (%12.9)'sı konjestif kalp yetmezliği, 16 (%12.9)'sı diğer akciğer enfeksiyonu, 8 (%6.5)'i KOAH/Astım atağı, 3 (%2.4)'ü malignite, 3 (%2.4)'ü pulmoner emboli ve 56 (%45.2)'sı diğer tanılarını aldı. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4 Hastaların Geliş Semptomlarına Göre Hastaların Aldığı Ön Tanılar

| Ön Tanılar | Ateş | Öksürük | Miyalji | Boğaz Ağrısı | Diğer Semptomlar |
|---------------------------|-------------|----------------|----------------|---------------------|-------------------------|
| COVID-19 | 16 (45.7%) | 29 (40.8%) | 10 (31.2%) | 6 (66.7%) | 22 (17.7%) |
| Konjestif Kalp Yetmezliği | 0 (0.0%) | 11 (15.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 16 (12.9%) |
| Diğer Akciğer Enfeksiyonu | 7 (20.0%) | 15 (21.1%) | 6 (18.8%) | 2 (22.2%) | 16 (12.9%) |
| KOAH/Astım Atağı | 0 (0.0%) | 6 (8.5%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 8 (6.5%) |
| Malignite | 3 (8.6%) | 3 (4.2%) | 2 (6.2%) | 0 (0.0%) | 3 (2.4%) |
| Pulmoner Emboli | 2 (5.7%) | 1 (1.4%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 3 (2.4%) |
| Diğer Tanılar | 7 (20.0%) | 6 (8.5%) | 14 (43.8%) | 1 (11.1%) | 56 (45.2%) |

Hastalar PCR sonuçlarına göre BT bulguları açısından değerlendirildi. 271 hastadan sadece 80 (%29.5) hastaya PCR testi uygulandı ve sonucuna ulaşıldı. 191 (%70.5) hastadan da PCR örneğinin alınmadığı saptandı. Mevcut PCR sonuçlarından 61 (%76.2)'i negatif, 19 (%23.8)'i pozitifdir. Lezyon dağılımları açısından PCR pozitif hastaların 12 (%71)'si bilateral tutulum, 2 (%12)'si tek lob tutulumu ve 3 (%18)'ü normal BT bulguları gösterirken, PCR negatif hastaların 41 (%73)'si bilateral tutulum, 3 (%5.4)'ü tek akciğer tutulumu ve 12 (%21)'si normal BT bulguları gösterdi, PCR durumları arasında lezyon dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.108).

BT tutulum şekli açısından PCR pozitif hastaların 8 (%47)'inde yama, 7 (%41)'sinde nodüler ve 1 (%5.9)'inde örümcek ağı tarzı tutulum görülürken, PCR negatiflerin 17 (%30)'sinde yama, 34 (%61)'ünde nodüler ve 4 (%7.1)'ünde örümcek ağı tarzı tutulum görüldü, PCR durumları arasında BT tutulum şekli bakımından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.204,p=0.155,p=0.999).

Dansiteler bakımından PCR pozitif hastaların 12 (%71)'si buzlu cam, 8 (%47)'i hem buzlu cam hem yama tarzı tutulum, 4 (%24)'ü hava bronkogramı ve 5 (%29)'i konsolidasyonlara sahipken, PCR negatif hastaların 39 (%70)'u buzlu cam, 14 (%25)'ü hem buzlu cam hem yama tarzı tutulum , 15 (%25)'i hava bronkogramı ve 12 (%21) konsolidasyonlara sahipti, PCR durumları arasında dansiteler bakımından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.941,p=0.083,p=0.999,p=0.522). Diğer BT bulguları bakımından PCR pozitif hastalar ile negatif olan hastalar karşılaştırıldı (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 Hastaların PCR Sonuçlarına Göre BT Lezyon Yeri, Tutulum Şekli, Dansite ve Diğer Bulguların Dağılımı

| BT Bulguları | Negatif (n=56*) | Pozitif (n=17*) | p-Değeri |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| Lezyon Dağılımı | | | |
| Bilateral | 41 (73%) | 12 (71%) | 0.108 ¹ |
| Tek Akciğer Tutulumu | 3 (5.4%) | 0 (0%) | |
| Tek Lob Tutulumu | 0 (0%) | 2 (12%) | |
| Normal | 12 (21%) | 3 (18%) | |
| Tutulum Şekli | | | |
| Yama | | | |
| Yok | 39 (70%) | 9 (53%) | 0.204 ² |
| Var | 17 (30%) | 8 (47%) | |
| Nodüler | | | |
| Yok | 22 (39%) | 10 (59%) | 0.155 ² |
| Var | 34 (61%) | 7 (41%) | |
| Örümcek Ağı | | | |
| Yok | 52 (93%) | 16 (94%) | >0.999 ¹ |
| Var | 4 (7.1%) | 1 (5.9%) | |
| Dansite | | | |
| Buzlu Cam | | | |
| Yok | 17 (30%) | 5 (29%) | 0.941 ² |
| Var | 39 (70%) | 12 (71%) | |
| Hava Bronkogramı | | | |
| Yok | 41 (73%) | 13 (76%) | >0.999 ¹ |
| Var | 15 (27%) | 4 (24%) | |
| Konsolidasyon | | | |
| Yok | 44 (79%) | 12 (71%) | 0.522 ¹ |
| Var | 12 (21%) | 5 (29%) | |
| Diğer Bulgular | | | |
| Plevral Kalınlaşma | | | |
| Yok | 52 (93%) | 15 (88%) | 0.619 ¹ |
| Var | 4 (7.1%) | 2 (12%) | |
| Plevral Efüzyon | | | |
| Yok | 33 (59%) | 16 (94%) | 0.007 ² |
| Var | 23 (41%) | 1 (5.9%) | |
| Mediastinal/Hiler Lenfadenopati | | | |
| Yok | 30 (54%) | 14 (82%) | 0.034 ² |
| Var | 26 (46%) | 3 (18%) | |

¹Fisher'in Kesin Testi, ² Pearson Ki-kare testi

*Sadece BT çekilen ve PCR sonucu olan hastalar analize katılmıştır.

Çalışmamızda aynı zamanda hastaların yoğun bakım ünitesinde yatıp yatmama durumlarına göre BT bulguları karşılaştırıldı. Sadece BT görüntülemesi olan hastaların lezyon dağılımları değerlendirildiğinde yoğun bakıma yatan hastaların 56 (%86.2)'sında bilateral tutulum izlenirken yoğun bakımda yatmayan hastaların da 93 (%59,6)'ünde tespit edildi. Yoğun bakımdaki diğer hastaların BT bulgularında ise 4 (%6.2)'ünde tek akciğer tutulumu, 5 (%7.7)'inde ise normal BT bulguları izlendi. Yoğun bakıma yatmayan hastaların ise 8 (%5.1)'inde tek akciğer tutulumu, 10 (%6.4)'unda tek lob tutulumu ve 45 (%28.8)'inde ise normal BT bulgusu saptandı ve lezyon dağılımına göre bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.6). Yoğun bakıma yatan 69 hastadan 4 (%5.8)'ünün BT görüntülemesi yok iken, yoğun bakıma yatmayan 202 hastadan 46 (%22.8)'sının BT görüntülemesi bulunmamaktadır.

BT tutulum şekli açısından yoğun bakım yatışı olan hastaların 40 (%61.5)'i yama tarzı tutulum gösterirken, yoğun bakıma yatmayan hastaların 46 (%29.5)'si yama tarzı tutulum gösterdi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Yoğun bakım yatışı olan hastaların 38 (%58.5)'i nodüler tutulum gösterirken, yoğun bakıma yatmayan hastaların 62 (%39.7)'si nodüler tutulum gösterdi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.011$). Yoğun bakım yatışı olan hastaların 5 (%7.7)'i örümcek ağı tarzı tutulum gösterirken, yoğun bakıma yatmayan hastaların 5 (%3.2)'i örümcek ağı tarzı tutulum gösterdi ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.163$) (Tablo 4.6)

Dansiteler bakımından yoğun bakıma yatan hastaların 45 (%69.2)'inde buzlu cam bulgusuna rastlanırken, yoğun bakıma yatmayan hastaların 78 (%50)'i buzlu cam bulgusuna sahipti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$). Yoğun bakıma yatan hastaların 13 (%23.1)'ünde hava bronkogramı görülürken, yoğun bakıma yatmayan hastaların 19 (%12.2)'ünde hava bronkogramı görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.132$). Yoğun bakıma yatan hastaların 15 (%23.1)'inde konsolidasyonlara rastlanırken, yoğun bakıma yatmayan hastaların 22 (%14.1)'sinde konsolidasyonlara rastlandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p=0.103$). Diğer BT bulguları bakımından da iki grup arasında karşılaştırma yapıldı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Hastaların Yoğun Bakıma Ünitesine Yatmasına Göre BT Lezyon Yeri, Tutulum Şekli, Dansite ve Diğer Bulguların Dağılımlarının Karşılaştırılması

| BT Bulguları | Hayır (n=156*) | Evet (n=65*) | p-Değeri |
|---------------------------------|----------------|--------------|----------------------|
| Lezyon Dağılımı | | | |
| Bilateral | 93 (59.6%) | 56 (86.2%) | < 0.001 ¹ |
| Tek Akciğer Tutulumu | 8 (5.1%) | 4 (6.2%) | |
| Tek Lob Tutulumu | 10 (6.4%) | 0 (0.0%) | |
| Normal | 45 (28.8%) | 5 (7.7%) | |
| Tutulum Şekli | | | |
| Yama | | | |
| Yok | 110 (70.5%) | 25 (38.5%) | < 0.001 ² |
| Var | 46 (29.5%) | 40 (61.5%) | |
| Nodüller | | | |
| Yok | 94 (60.3%) | 27 (41.5%) | 0.011 ² |
| Var | 62 (39.7%) | 38 (58.5%) | |
| Örümcek Ağı | | | |
| Yok | 151 (96.8%) | 60 (92.3%) | 0.163 ¹ |
| Var | 5 (3.2%) | 5 (7.7%) | |
| Dansite | | | |
| Buzlu Cam | | | |
| Yok | 78 (50.0%) | 20 (30.8%) | 0.009 ² |
| Var | 78 (50.0%) | 45 (69.2%) | |
| Hava Bronkogramı | | | |
| Yok | 137 (87.8%) | 52 (80.0%) | 0.132 ² |
| Var | 19 (12.2%) | 13 (20.0%) | |
| Konsolidasyon | | | |
| Yok | 134 (85.9%) | 50 (76.9%) | 0.103 ² |
| Var | 22 (14.1%) | 15 (23.1%) | |
| Diğer Bulgular | | | |
| Plevral Kalınlaşma | | | |
| Yok | 144 (92.3%) | 58 (89.2%) | 0.457 ² |
| Var | 12 (7.7%) | 7 (10.8%) | |
| Plevral Efüzyon | | | |
| Yok | 107 (68.6%) | 36 (55.4%) | 0.061 ² |
| Var | 49 (31.4%) | 29 (44.6%) | |
| Mediastinal/Hiler Lenfadenopati | | | |
| Yok | 96 (61.5%) | 30 (46.2%) | 0.035 ² |
| Var | 60 (38.5%) | 35 (53.8%) | |

¹Fisher'in Kesin Testi, ²Pearson Ki-kare testi *Sadece BT çekilen hastalar analize katılmıştır.

Çalışmamızda hastaların iki ay içerisinde mortalite ile seyretmesine göre BT bulguları karşılaştırıldı. Sadece BT görüntülemesi olan hastaların lezyon dağılımları değerlendirildiğinde mortal seyreden hastaların 39 (%92.9)'unda bilateral tutulum saptanırken taburcu olan hastaların 110 (%61,5)'unda bilateral tutulum izlendi. Mortal seyreden hastaların diğer BT bulgularında ise 2 (%4.8)'sinin tek akciğer tutulumu ve 1 (%2.4)'inin de normal BT bulgusu gösterdiği tespit edildi. Taburcu olan hastaların diğer BT bulgularında ise 10 (%5.6)'unda tek akciğer tutulumu, 10 (%5.6)'unda tek lob tutulumu ve 49 (%27.4)'unda ise normal BT bulguları olduğu saptandı. Lezyon dağılımları açısından bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.7). Mortal seyreden 43 hastanın yalnızca 1 (%2.3)'inin BT görüntülemesi yok iken, taburcu olan 228 hastadan 49 (%21.5)'unun BT görüntülemesi bulunmamaktaydı.

BT tutulum şekli açısından mortal seyreden hastaların 25 (%61.5)'inde yama tarzı tutulum izlenirken, taburcu olan hastaların 61 (%34.1)'inde yama tarzı tutulum izlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$). Mortal seyreden hastaların 30 (%71.4)'u nodüler tutulum izlenirken, taburcu olan hastaların 70 (%39.1)'i nodüler tutulum izlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Mortal seyreden hastaların 6 (%14.3)'sında örümcek ağı tarzı tutulum belirlenirken, taburcu olan hastaların 4 (%2.2)'ünde örümcek ağı tarzı tutulum belirlendi ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.004$) (Tablo 4.7)

Dansiteler bakımından mortal seyreden hastaların 28 (%66.7)'i buzlu cam bulgusuna sahipken, taburcu olan hastaların 95 (%53.1)'i buzlu cam bulgusuna sahipti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.110$). Mortal seyreden hastaların 11 (%26.2)'inde hava bronkogramı görülürken, taburcu olan hastaların 21 (%11.7)'inde hava bronkogramı görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.017$). Mortal seyreden hastaların 13 (%31)'ünde konsolidasyonlara rastlanırken, taburcu olan hastaların 24 (%13.4)'ünde konsolidasyonlara rastlandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.006$). Diğer BT bulguları açısından da mortal seyreden hastalarla taburcu olan hastalar karşılaştırıldı (Tablo 4.7)

Tablo 4.7 Hastaların Mortalite Durumlarına Göre BT Lezyon Yeri, Tutulum Şekli, Dansite ve Diğer Bulguların Dağılımlarının Karşılaştırılması

| BT Bulguları | Taburcu (n=179*) | Exitus (n=42*) | p-Değeri |
|---------------------------------|------------------|----------------|----------------------|
| Lezyon Dağılımı | | | |
| Bilateral | 110 (61.5%) | 39 (92.9%) | < 0.001 ¹ |
| Tek Akciğer Tutulumu | 10 (5.6%) | 2 (4.8%) | |
| Tek Lob Tutulumu | 10 (5.6%) | 0 (0.0%) | |
| Normal | 49 (27.4%) | 1 (2.4%) | |
| Tutulum Şekli | | | |
| Yama | | | |
| Yok | 118 (65.9%) | 17 (40.5%) | 0.002 ² |
| Var | 61 (34.1%) | 25 (59.5%) | |
| Nodüller | | | |
| Yok | 109 (60.9%) | 12 (28.6%) | < 0.001 ² |
| Var | 70 (39.1%) | 30 (71.4%) | |
| Örümcek Ağı | | | |
| Yok | 175 (97.8%) | 36 (85.7%) | 0.004 ¹ |
| Var | 4 (2.2%) | 6 (14.3%) | |
| Dansite | | | |
| Buzlu Cam | | | |
| Yok | 84 (46.9%) | 14 (33.3%) | 0.110 ² |
| Var | 95 (53.1%) | 28 (66.7%) | |
| Hava Bronkogramı | | | |
| Yok | 158 (88.3%) | 31 (73.8%) | 0.017 ² |
| Var | 21 (11.7%) | 11 (26.2%) | |
| Konsolidasyon | | | |
| Yok | 155 (86.6%) | 29 (69.0%) | 0.006 ² |
| Var | 24 (13.4%) | 13 (31.0%) | |
| Diğer Bulgular | | | |
| Plevral Kalınlaşma | | | |
| Yok | 165 (92.2%) | 37 (88.1%) | 0.396 ² |
| Var | 14 (7.8%) | 5 (11.9%) | |
| Plevral Efüzyon | | | |
| Yok | 125 (69.8%) | 18 (42.9%) | < 0.001 ² |
| Var | 54 (30.2%) | 24 (57.1%) | |
| Mediastinal/Hiler Lenfadenopati | | | |
| Yok | 114 (63.7%) | 12 (28.6%) | < 0.001 ² |
| Var | 65 (36.3%) | 30 (71.4%) | |

¹Fisher'in Kesin Testi, ²Pearson Ki-kare testi *Sadece BT çekilen hastalar analize katılmıştır.

Çalışmamızda kullanılan MEWS ve OPERA skorlamaları yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite açısından karşılaştırıldı. MEWS skorunun medyan değeri 4, OPERA skorunun medyan değeri ise 6 olarak tespit edildi. Sınır değeri MEWS skoru için 4, OPERA skoru için 6 kabul edildi.

Hastaların acil servise başvuruları sırasındaki vital bulguları Modifiye Early Warning Score (MEWS) ile değerlendirildi. MEWS skoru için 4 değeri sınır olarak belirlendiğinde <4 olan hasta sayısı 149 (%54.5) iken ≥ 4 olan hasta sayısı 122 (%45.5) olarak tespit edildi. MEWS skoru sınır değeri açısından hastaların yoğun bakıma ünitesine yatış durumları incelendiğinde MEWS skoru <4 olup yoğun bakıma yatanlar 21 (%14.1) hasta iken bu sayı MEWS skoru ≥ 4 olanlarda 48 (%39.3) hastadır ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). MEWS skoru sınır değerine göre mortalite sayıları incelendiğinde MEWS skoru <4 olan hastaların 9 (%6.0)'u mortal seyrederken bu sayı MEWS skoru ≥ 4 olanlarda 34 (%27.9) hastadır ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 MEWS Skorunun <4 ve ≥ 4 Olmasına Göre Yoğun Bakıma Ünitesine Yatma ve Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

| | <4 n=149 (55%) ¹ | ≥ 4 n=122 (45%) ¹ | p-Değeri |
|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Yoğun Bakım Ünitesine Yatış | | | |
| Hayır | 128 (85.9%) | 74 (60.7%) | < 0.001 ² |
| Evet | 21 (14.1%) | 48 (39.3%) | |
| Mortalite | | | |
| Taburcu | 140 (94.0%) | 88 (72.1%) | < 0.001 ² |
| Exitus | 9 (6.0%) | 34 (27.9%) | |

¹%n

²Pearson Ki-kare testi

OPERA skoru için 6 değeri sınır olarak belirlendiğinde <6 olan hasta sayısı 133 (%49.1) iken ≥6 olan hasta sayısı 138 (%50.1) olarak tespit edildi. OPERA skoru sınır değeri açısından hastaların yoğun bakım ünitesine yatış durumları incelendiğinde OPERA skoru <6 olup yoğun bakıma yatan 27 (%12.8) hasta iken bu sayı ≥6 olanlarda 52 (%37.7) hastadır ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). OPERA skoru sınır değerine göre mortalite sayıları incelendiğinde OPERA skoru <6 olan hastaların 4 (%3.0)'ü mortal seyrederken bu sayı OPERA skoru ≥6 olanlarda 39 (%28.3) hastadır ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 OPERA Skorunun <6 ve ≥6 Olmasına Göre Yoğun Bakıma Ünitesine Yatma ve Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

| | <6 n=133 (49.1%) | ≥6 n=138 (50.9%) | p-Değeri |
|------------------------------------|------------------|------------------|---------------------|
| Yoğun Bakım Ünitesine Yatış | | | |
| Hayır | 116 (87.2%) | 86 (62.3%) | <0.001 ² |
| Evet | 17 (12.8%) | 52 (37.7%) | |
| Mortalite | | | |
| Taburcu | 129 (97.0%) | 99 (71.7%) | <0.001 ² |
| Exitus | 4 (3.0%) | 39 (28.3%) | |

¹n

²Pearson Ki-kare testi

Yoğun bakım ünitesine yatış açısından MEWS ve OPERA skorlama sistemi karşılaştırıldığında MEWS'in sensitivitesi %69.6, spesifitesi %63.4, pozitif prediktif değeri (PPD) %39.3, negatif prediktif değeri (NPD) %85.9 iken OPERA'nın sensitivitesi %75.4, spesifitesi %57.4 pozitif prediktif değeri %37.7 ve negatif prediktif değeri %87.2'dir ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.371, p=0.102, p=0.585, p=0.642). Mortalite açısından MEWS ve OPERA skorlama sistemi karşılaştırıldığında MEWS'in sensitivitesi %79.1, spesifitesi %61.4, pozitif prediktif değeri %27.9, negatif prediktif değeri %93.9 iken OPERA'nın sensitivitesi %90.7, spesifitesi %56.6 pozitif prediktif değeri %28.3 ve negatif prediktif değeri %96.9'dur ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.131, p=0.166, p=0.876, p=0.170) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 MEWS ve OPERA skorlarının kesim değerlerine göre yoğun bakıma yatış ve mortaliteyi tahmin etmedeki sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerlerinin karşılaştırılması

| | Sensivite | p-Değeri | Spesifite | p-Değeri | PPD | p-Değeri | NPD | p-Değeri |
|------------------------------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------|------|--------------------|------|--------------------|
| Yoğun Bakım Ünitesine Yatış | | | | | | | | |
| MEWS | 69.6 | 0.371 ¹ | 63.4 | 0.102 ¹ | 39.3 | 0.585 ² | 85.9 | 0.642 ² |
| OPERA | 75.4 | | 57.4 | | 37.7 | | 87.2 | |
| Mortalite | | | | | | | | |
| MEWS | 79.1 | 0.131 ¹ | 61.4 | 0.166 ¹ | 27.9 | 0.876 ² | 93.9 | 0.170 ² |
| OPERA | 90.7 | | 56.6 | | 28.3 | | 96.9 | |

¹McNemar Testi

²Jeneralize Skor İstatistiği

5. TARTIŞMA

COVID-19'u diğerk sık görülen nefes darlığı yapan hastalıklardan ayırt etmek klinisyenleri zorlamaktadır. COVID-19 ile tüm nefes darlığına yaklaşım stratejimiz değışmiştir. Eski alışkanlıklarımız ile nefes darlığı olan hastalara ilk yaklaşımda bulunamayız. Çalışmamızda nefes darlığı ile acil servise başvuran hastaların COVID-19 tanısı alan ve almayan olarak gruplandırarak, geliş şikayeti, laboratuvar bulguları ve görüntüleme sonuçları arasındaki farklılıklar ve benzerlikler ortaya konulup pandemi döneminde COVID-19 tanısı koymadaki zorlukların gösterilmesi ve çözüm önerileri ele alındı.

Hastaların hastaneye başvuru sürelerinin de değerdendirildiğı bir çalışmada hastaların şikayetlerinin başlayıp hastaneye başvurduğu gün sayısı 8.11 ± 4.91 olarak saptanmıştır (291). Başka bir çalışmada ise bu oran ortalama 7 gün olarak tespit edilmiştir (45). Bizim çalışmamızda ise hastaların 188 (%69.4)'i son 2 gün şikayet belirtirken, 40 (%14.8)'i 2-7 gündür ve 43 (%15.9)'ü 7 günden daha fazla süredir şikayetlerinin olduğunu belirtti. Hastane başvuru sürelerinin çalışmamızda daha kısa olmasının sebebi ülkemizdeki sağlık harcamalarının tamamen devlet tarafından karşılanması olabilir. Bu da hastaların erken belirtilerle sağlık kuruluşuna başvurmalarını sağlamaktadır. Çalışmamızda hastane başvuru süreleri sağkalım ve yoğun bakım ihtiyacına göre karşılaştırılmış fakat başvuru süresinin prognoz açısından anlamlı olmadığı saptanmıştır.

COVID-19 tanısı olan ve PCR sonucu pozitif 58 hastanın BT bulgularının incelendiğı bir çalışmada hastaların tutulum düzeyi, buzlu cam dansitesi, konsolidasyon, hava bronkogramı, lenfadenopati ve plevral efüzyon varlığı araştırılmıştır (196). Bizim çalışmamızda da olduğu üzere PCR pozitif hastalarda bilateral tutulumun ve buzlu cam dansitesi görünümünün eşlik ettiği saptandı. COVID-19 tanılı 90 hastanın araştırıldığı başka bir çalışmada ise hastaların BT bulguları incelendiğinde periferal ve bilateral tutulumun daha fazla saptandığı, yine buzlu cam dansitesi görünümünün de diğerk bulgulara göre yüksek oranda varlığı dikkati çekmiştir (292). Yine 64 COVID-19 hastasının BT bulgularının araştırıldığı bir makalede hastaların bilateral tutulum ve buzlu cam dansitesi oranlarının yüksek olmasının

yanında konsolidasyon bulgusunun da eşlik ettiği izlenmiştir (293). Diğer çalışmalarda olduğu gibi COVID-19 hastalarında buzlu cam dansitesinin bilateral tutulumla izlendiği bizim çalışmamızda da bu tutulumların yüksek oranda olduğu tespit edildi. Ayrıca diğer çalışmalara benzer şekilde konsolidasyon ve hava bronkogramı bulgularının eşlik ettiği de çalışmamızda saptandı. Çalışmamızda plevral efüzyon varlığında PCR sonucunun negatifliğinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Bunun görüntüleme bulgularındaki buzlu cam dansitelerinin plevral efüzyon varlığında viral pnömoniden daha çok pulmoner ödem lehine bir bulgu olduğu düşünülebilir.

Hastaların görüntüleme bulgularının yoğun bakım ihtiyacına göre karşılaştırıldığı bir çalışmada yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların %81.1'inde direkt grafide anormal bulgu izlenirken bu oran yoğun bakım ihtiyacı olanlarda %91.7 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların %78.8'inde bilateral tutulum izlenirken, yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların %89.3'ünde bilateral tutulum tespit edilmiştir (294). Bizim çalışmamızda yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların %71.1'inde görüntüleme tetkikinde anormal bulgu izlenirken yoğun bakım ihtiyacı olanlarda bu oran %92.3'tür. Bu da görüntüleme bulgusunun varlığının yoğun bakım ihtiyacında önemli bir öngörü olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada ise yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda bilateral tutulumun ve buzlu cam dansitesi varlığının yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalara oranla daha yüksek oranda izlendiği saptanmıştır (295). Bizim çalışmamızda da bilateral tutulum ve buzlu cam dansitesinin var olması hastaların yoğun bakım ihtiyacının olma ihtimalini arttıran faktörler olarak karşımıza çıktı. Bunun dışında konsolidasyon veya hava bronkogramı varlığının yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkisinin bulunmadığı tespit edildi ancak hasta sayısının daha fazla olacağı farklı çalışmalarda bu durum yeniden değerlendirilebilir.

COVID-19 hastalarının görüntüleme bulgularının mortalite ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada buzlu cam dansitesinin yaşayan hastaların %53'ünde, mortal seyreden hastaların ise %31'inde izlendiği saptanmıştır (296). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde buzlu cam dansitesi varlığının mortaliteyle ilişkisi anlamlı bulunmadı. Aynı çalışmada bilateral akciğer tutulumunun yaşayan hastaların %9'unda, mortal seyreden hastaların %34'ünde görüldüğü izlenmiştir (296). Çalışmamızda bu duruma eşdeğer şekilde mortal seyreden vakalardaki bilateral akciğer tutulum oranının yüksekliği dikkati çekti. Başka bir çalışmada da yine tomografi bulguları iki grup arasında

incelendiğinde plevral efüzyon ve mediastinal veya hiler lenfadenopatinin yaşayan hastalara oranla mortal seyreden hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (297). Çalışmamızda mortal seyreden hastaların 24 (%57.1)'ünde plevral efüzyon tespit edilirken, taburcu olanların 54 (%30.2)'ünde plevral efüzyon görüldü. Mortal seyreden hastaların 30 (%71.4)'unda LAP gözlenirken, taburcu olan hastaların 65 (%36.3)'inde LAP gözlendi ve bu bulgular açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hastaların görüntüleme tetkiklerindeki tutulumların bilateral seyretmesi diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da mortalite ile doğru orantılı olduğu tespit edildi. Bunun dışında buzlu cam dansitesi varlığının yine diğer araştırmalardaki gibi iki grup arasında fark oluşturmadığı bizim çalışmamızda da gösterildi. Hava bronkogramı ve konsolidasyon varlığının bakteriyel pnömonide izlendiği bilindiğinden (3,4) mortaliteye katkısının olabileceği ve çalışmamızda da bu yönde bir bulguya rastlandığı düşünülebilir. Plevral efüzyon ve lenfadenopati varlığı da yine hastalarda ek hastalık, süperenfeksiyon ve akciğer kapasitesinde azalmaya sebebiyet verdiğinden (3,4) mortal seyreden vakalarda daha fazla izlenmesini açıklayabilir.

Modifiye Early Warning Score (MEWS) yatak başı uygulamaya uygun basit bir fizyolojik skorlama sistemidir. MEWS'in yoğun bir klinik alanda kötü prognoz riski taşıyan hastaları belirleme yeteneğinin araştırıldığı bir çalışmada sınır değer 5 kabul edildiğinde, 5 ve üzerinde puan alan hastaların yoğun bakım ihtiyacı ve mortalitesinin daha fazla olduğu saptanmıştır (298). Geriatrik yaş grubunun hastane öncesi ve acil servisteki National Early Warning Score (NEWS) ve MEWS skorlarının mortalite ile ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada NEWS için yaşayan hastalarda medyan değer 4, MEWS için ise 3 olarak tespit edilmiştir. Mortal seyreden hastalarda ise NEWS skoru medyan değeri 7, MEWS için de 4 bulunmuştur (299). Acil servise başvuran COVID-19 hastalarının yoğun bakım ihtiyacı ve mortalitelerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada MEWS skoru yoğun bakım hastalarında median değeri 5, mortal seyreden hastalarda ise 6 bulunmuştur. Aynı çalışmada MEWS skorunun yoğun bakım ihtiyacı olan ve mortal seyreden hastalardaki sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri de değerlendirme altına alınmıştır (300). Çalışmamızda hastaların vital bulguları ve görüntüleme bulguları; Modifiye Early Warning Score (MEWS) skorlama sistemi ile değerlendirildi. MEWS skoru için 4 değeri sınır olarak belirlendiğinde <4 olan hasta sayısı 149 (%55.0) iken

≥ 4 olan hasta sayısı 122 (%45.0) olarak tespit edildi. MEWS skoru sınır değeri açısından hastaların yoğun bakıma ünitesine yatış durumları incelendiğinde MEWS skoru < 4 olup yoğun bakıma yatanlar 21 (%14.1) hasta iken bu sayı MEWS skoru ≥ 4 olanlarda 48 (%39.3) hasta olarak tespit edildi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. MEWS skoru sınır değerine göre mortalite sayıları incelendiğinde alışmamızda MEWS skoru < 4 olan hastaların 9 (%6.0)'u mortal seyrederken bu sayı MEWS skoru ≥ 4 olanlarda 34 (%27.9) hasta mortal seyretti ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı şekilde OPERA olarak isimlendirdiğimiz yeni bir skorlama sistemi ile hastalar yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite açısından değerlendirildi. OPERA skoru için 6 değeri sınır olarak belirlendiğinde < 6 olan hasta sayısı 133 (%49.1) iken ≥ 6 olan hasta sayısı 138 (%50.9) olarak tespit edildi. OPERA skoru sınır değeri açısından hastaların yoğun bakım ünitesine yatış durumları incelendiğinde OPERA skoru < 6 olup yoğun bakıma yatan 17 (%12.8) hasta iken bu sayı ≥ 6 olanlarda 52 (%37.7) hastaydı ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. OPERA skoru sınır değerine göre mortalite sayıları incelendiğinde OPERA skoru < 6 olan hastaların 4 (%3.0)'ü mortal seyrederken bu sayı OPERA skoru ≥ 6 olanlarda 39 (%28.3) hastaydı ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

MEWS ve OPERA skorlama sistemleri yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında MEWS'in sensitivitesi %69.6, spesifitesi %63.4, pozitif prediktif değeri (PPD) %39.3, negatif prediktif değeri (NPD) %85.9 iken OPERA'nın sensitivitesi %75.4, spesifitesi %57.4 pozitif prediktif değeri %37.7 ve negatif prediktif değeri %87.2 olarak hesaplandı ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0.371$, $p=0.102$, $p=0.585$, $p=0.642$). Mortalite açısından MEWS ve OPERA skorlama sistemi karşılaştırıldığında MEWS'in sensitivitesi %79.1, spesifitesi %61.4, pozitif prediktif değeri %27.9, negatif prediktif değeri %93.9 iken OPERA'nın sensitivitesi %90.7, spesifitesi %56.6 pozitif prediktif değeri %28.3 ve negatif prediktif değeri %96.9 olarak hesaplandı ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.131$, $p=0.166$, $p=0.876$, $p=0.170$). OPERA skorlaması MEWS'e kıyasla aradaki fark anlamlı olmasa dahi her iki durumda da daha sensitif bulundu. MEWS skorlama sisteminin çalışmamızda da görüldüğü üzere hastaların başvuru anındaki vital bulgularına bakarak yoğun bakım ihtiyacı ve sağkalım hakkında bilgi sahibi olmada faydalı olduğu düşünülebilir. Ancak görüntüleme bulgularının da

eklendiği OPERA skortama sisteminin MEWS'e göre anlamlı fark olmasa da daha duyarlı olduğu tespit edildi. Çalışmamız acil servise nefes darlığı ile başvuran hastaları kapsadığından daha kapsamlı ve sadece COVID-19 hastalarının dahil edildiği çalışmalarla OPERA skortama sisteminin yoğun bakım ihtiyaı ve sağkalımı belirlemedeki etkinliği araştırılabilir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda acil servise nefes darlığı ile başvuran hastaların COVID-19 dışlamadaki zorlukları araştırılmış ve buna bağlı hastaların başvuru anındaki vital bulguları, demografik verileri, radyolojik bulgularına göre MEWS ve OPERA skorlarının incelenmesinin hastaların prognozunu ve mortalitesini tahmin etmede katkısının olabileceği düşünüldü. OPERA skorlamasının MEWS'e kıyasla aradaki fark anlamlı olmasa da daha duyarlı olduğu gösterildi.

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde ise ateş ve öksürük şikayetinin COVID-19 tanısında yine başlıca semptomlar olabileceği gösterildi.

Hastaların bilgisayarlı tomografi bulguları sonucuna göre akciğerde bilateral tutulum ve yama tarzı tutulumun mortalite ve yoğun bakım ihtiyacı gibi kötü prognoz göstergesi olabileceği akla getirilmelidir.

Hastaların bilgisayarlı tomografi bulgularında buzlu cam dansitesi yanında hava bronkogramı, konsolidasyon, lenfadenopati ve plevral efüzyonun eşlik etmesinin mortalite ile ilişkili olacağı düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al.: An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 435–52
2. Mockel M, Searle J, Muller R, et al.: Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charite Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med* 2013; 20: 103–8.
3. Ewert R, Bahr C, Weirich C, Henschel F, Rink A, Winkler J: [Number of patients with chronic dyspnea in three German specialist practices]. *Pneumologie* 2012; 66: 662–5.
4. Ewert R, Glaser S: [Dyspnea. From the concept up to diagnostics]. *Der Internist* 2015; 56: 865–71.
5. Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J: [The Differential Diagnosis of Dyspnea]. *Deutsches Ärzteblatt International* 2016; 113: 834–45.
6. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19: 11 March 2020. Published March 11, 2020. Accessed March 30, 2020.
7. Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, Zheng M, Yang B, Chen Z: *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)* 2020 21(5):343-360.
8. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 44–8
9. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infection* 2020. [Epub ahead of print]
10. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)* 2020; 20: 124–7.
11. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, L. Zhou L, Tong Y, et al., Early transmission dynamics in wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia, *N. Engl. J. Med.*(2020), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
12. Rothana HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433. Epub 2020 Feb 26.
13. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci* (2020) 50:563-570.
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine* 2020; NEJMoa2002032. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* 395 (10223) (2020) 497–506, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
16. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al., A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version), *Mil. Med. Res.* 7 (2020) 4.

17. Park SE (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome - coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*, Apr;63(4):119-124.doi: 10.3345/cep.2020.00493.
18. Lai CC, Wang CY, Wang YH, et al (2020). Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents*, Mar 19;105946. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105946.
19. van Boheem Shi Liuen S, de Graaf M, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio* 2012;3: e00473–e512.
20. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105924.
21. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579:265–269.
22. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-273.
23. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020; 63:457-460.
24. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181–192.
25. Organization WH. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization, 2020.
26. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020;24:91–98.
27. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63:457–460.
28. Li B, Si H-R, Zhu Y, Yang X-L, Anderson DE, Shi Z-L, et al. Discovery of Bat Coronaviruses through Surveillance and Probe Capture-Based Next-Generation Sequencing. *mSphere*. 2020;5:e00807-19.
29. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020;94:e00127-20.
30. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020;12:135.
31. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63:457–460.
32. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*. 2020:2020.01.31.929042.
33. Liu J, Wu P, Gao F, Qi J, Kawana-Tachikawa A, Xie J, et al. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. *J. Virol*. 2010;84:11849-11857.

34. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa344
35. Zhe Xu, Lei Shi, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–22
36. Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJ, van der Meulen J, Koerten HK et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex, *J. Virol*. 2006;80:5927-5940.
37. Menachery VD, Schäfer A, Burnum-Johnson KE, Mitchell HD, Eisfeld AJ, Walters KB, et al. MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:E1012-E1021.
38. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395:514.
39. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020; 172:577.
40. Qin J, You C, Lin Q, et al. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: a novel cross-sectional and forward follow-up study. *Sci Adn* 2020.
41. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507.
42. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect* 2020; 22:481.
43. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, 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; 7:CD013665.
44. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759.
45. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061.
46. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052.
47. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis* 2020; 71:889.
48. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 2020; 323:2089.
49. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, et al. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; 173:672.
50. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, et al. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020.
51. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, 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; 159:81.

52. Annweiler C, Sacco G, Salles N, et al. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis* 2021; 72:490.
53. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:e212.
54. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:700.
55. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183:71.
56. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update.(2020) *Front Med.* 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8.
57. Rothan HA, Byrareddy SN (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J.Autoimmun.*109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
58. Chen J, Qi T, Liu L et al (2020). Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect*, 80(5), e1-e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.004
59. Tian S, Hu N, Lou J, et al. (2020). Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect*, 80(4), 401-406.
60. Wu Z, McGoogan JM (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*.
61. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. (2020). COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*, 24(1), 154.
62. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;10.1111/all.14238.
63. Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan YQ, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy* 2020;10.1111/all.14289.
64. Global Initiatives for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* 2020,
65. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report—22. https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2.
66. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). 2020 report
67. Chronic obstructive pulmonary disease group of Chinese Thoracic Society; Chronic obstructive pulmonary disease committee of Chinese Association of Chest Physician. Medical management and prevention instruction of chronic obstructive pulmonary disease during the coronavirus disease 2019 epidemic. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43:E034.
68. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist* 2020; 21:22–27
69. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J* 2020;2000547
70. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.4683.
71. *Eurasian Journal of Pulmonology* COVID-19 ve Akciğer, Nisan 2020; 98-99.
72. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: A longitudinal study. *Radiology* 2020;200843.

73. Baig AM, Khaleeq A, Ali U et al. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.*, 11: 995-998.
74. Netland J, Meyerholz DK, Moore S et al. (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of Virology*, 82 (15) 7264-7275.
75. Filatov A, Sharma P, Hindi F et al. (2020). Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 12(3): e7352. doi:10.7759/cureus.7352)
76. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D et al. (2020). COVID-19 associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*, 31:201187.doi: 10.1148/radiol.2020201187.
77. Mao L, Wang M, Chen S et al. (2020). Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol.* doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
78. Rossi A. (2008). Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clinics*, 18(1):149- 161.
79. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A et al. (2014). Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*, 383: 1503–16.
80. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. (2019). Macrophage activation- like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol*, 10: 55.
81. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. (2016). Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*, 149: 1294–301.
82. Ruan Q, Yang K, Wang W et al. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, published online March 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.
83. Zhao H, Shen D, Zhou H et al. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurology*. Published Online April 1, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
84. Öztürk Ş. (2020). COVID-19 ve Nöroloji. *Turk J Neurol*. Published Online April 11, 2020. DOI:10.4274/tnd.galenos.2020.73384
85. Yamauchi-Takahara K (2011). What we learned from pandemic H1N1 influenza A. *Cardiovasc Res*, 89:483-484.
86. Sack MN (2020). The enigma of anti-inflammatory therapy for the management of heart failure. *Cardiovasc Res*, 116:6-8.
87. Zhang H, Penninger JM, Li Y et al (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*, 46:586-590.
88. Yang J, Zheng Y, Gou X et al (2020). Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3.
89. Zhou F, Yu T, Du R et al. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229):1054.
90. Shi S, Qin M, Shen B et al (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA*, Published online March 25.
91. Guo T, Fan Y, Chen M et al (2020). Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol*, Published online March 27.
92. Hu H, Ma F, Wei X et al (2020). Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*, Published online March 16.
93. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G et al (2020). Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online March 27, 2020.

94. Wood S (2020). TCT the Heart Beat: COVID-19 and the Heart: Insights from the Front Lines. <https://www.tctmd.com/news/COVID-19-anf-heart-insights-front-lines>. Accessed March 15.
95. Aktöz M, Altay H, Aslanger E et al (2020). Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşısı Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler. *Türk Kardiyol Dern. Ars.*;48 Suppl 1:1-48.
96. Yao XH, Li TY, He ZC et al (2020). A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*,49:E009.
97. Aretz HT (1987). Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol*,18:619- 624.
98. Yang X, Yu Y, Xu J et al (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS- CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, Feb 24. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
99. Chen C, Zhou Y, Wang DW (2020). SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*, Mar 5. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z
100. Buzon J, Roignot O, Lemoine S (2015). Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. *Intern Med*, 54:2017-9.
101. Tang N, Li D, Wang X et al (2020). Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, Apr;18(4):844-847.
102. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW et al (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*, Mar 4. Epub ahead of print.
103. Libby P, Simon DI (2001). Inflammation and thrombosis: The clot thickens. *Circulation*, 103:1718-1720.
104. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD et al (2020). Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Card*
105. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C et al (2009). SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*, 39:618-25.
106. Wong CK, Lam CW, Wu AK (2004). Plasma inflammatory cytokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*, 136:95-103.
107. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A et al (2008). Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res*, 133:13-9.
108. DeCarolis DD, Westanmo AD, Chen YC et al (2016). Evaluation of a Potential Interaction Between New Regimens to Treat Hepatitis C and Warfarin. *Ann Pharmacother*, 50:909-917.
109. Mueck W, Kubitzka D, Becka M (2013). Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 76:455-66.
110. Chen CY, Wang (2006). FL, Lin CC Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation an refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*, 44:173-175
111. Choi Y, Lim H-S, Chung D et al (2018). Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *BioMed Research International*, 1574806.
112. Huang BH, Wu CH, Hsia CP et al (2007). Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30:1579-1582.
113. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR et al (2017). Azithromycin causes a novel proarrhythmic syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 10e003560.
114. Kauthale RR, Dadarkar SS, Husain R et al (2015). Assessment of temperature-induced hERG channel blockade variation by drugs. *J Appl Toxicol*, 35:799-805.
115. Aromolaran AS, Srivastava U, Ali A et al (2018). Interleukin-6 inhibition of hERG underlies risk for acquired long QT in cardiac and systemic inflammation. *PLoS One*, 13:e0208321.

116. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA et al (2020). Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc*, Published online March 25.
117. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation reports. April 3, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
118. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM (2004). ACE2: From vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci*, 25:291-294.
119. Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426:450-454.
120. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D et al (2016). Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134:e32-69.
121. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY et al (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, Mar 5. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
122. Imai Y, Kuba K, Rao S et al (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436:112-6.
123. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC et al (2005). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*, 111:2605-10.
124. Porter DL, Maloney DG. Cytokine release syndrome (CRS). (2020). <https://www.upToDate.com/contents/cytokine-release-syndrome-crs> Apr 06.
125. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev*, 76(1); 16-32.
126. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. (2020). Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J of Bio Reg and Homeo Agents*, 14;34(2).
127. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, et al. (2020). The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J of Antimicrobial Agents*, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
128. Carter SJ, Tattersall RS, Ramannan AV. (2019). Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology*, 58(1); 5-17.
129. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*, 1-34. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
130. Kennedy GA, Varelias A, Vuckovic S, et al. (2014). Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology*, 15(13); 1451-1459.
131. Sheng F, Han M, Huang Z, et al. (2016). Interleukin 6 receptor inhibitor tocilizumab suppresses cytokine expression, inflammasome activation and phagocytosis in a cell model of sepsis. *Die Pharm Int Journal of Pharm Sci*, 71(11); 636-639.
132. Fu B, Xu X, Wei H. (2020). Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19?. *Journal of Translational Med*, 18(1); 1-5.
133. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *Journal of Med Vir*. DOI: 10.1002/jmv.25801.
134. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. (2016). Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: Re-analysis of a prior Phase III trial. *Critical Care Med*, 44(2); 275.

135. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü " Covid 19 Rehberi" 2020. www.saglik.gov.tr
136. Xu K, Cai H, Shen Y, et al. (2020). Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*, 49(1); 0-0.
137. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. (2015). The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of Infect Dis*, 211(1); 80-90.
138. Blazek K, Eames HL, Weiss M, Byrne AJ, et al.(2015). IFN- λ resolves inflammation via suppression of neutrophil infiltration and IL-1 β production. *Journal of Exp Med*, 212(6);845- 853.
139. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al.(2020). Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis*, 70(9); 1837-1844
140. Levi M, van der Poll T (2017). Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*, 149; 38-44.
141. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, et al. (2019). Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Annals of Intensive Care*, 9(1);19.
142. Gupta N, Zhao YY, Evans CE(2019). The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis research*. 181;77-83.
143. Luo W, Yu H, Gou J, et al.(2020). Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Pathology Pathobiology*, 2020020407
144. Thachil J, Tang N, Gando S, et al.(2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.14810> Doi: 10.1111/jth.14810.
145. Taylor Jr, Toh CH, Hoots KW, et al.(2001). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 86(11); 1327-1330.
146. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al.(2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*, 145(1); 24-33.
147. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al.(2012). Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thrombosis Research*, 129(5); e177-e184.
148. Iba T, Di Nisio M, Levy JH, et al.(2017). New criteria for sepsisinduced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ open*, 7(9); e017046.
149. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ(2017). More than an anticoagulant: Do heparins have direct antiinflammatory effects. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(03); 437-444.
150. G. Lippi, M. Plebani, Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection, *Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM)* 1 (ahead-of-print) (2020).
151. G. Lippi, M. Plebani, The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks, *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM* 1 (ahead-of-print) (2020).
152. T. Wang, Z. Du, F. Zhu, Z. Cao, Y. An, Y. Gao, B. Jiang, Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19, *The Lancet* (2020).
153. A. Pourbagheri-Sigaroodi, et al. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis, *Clinica Chimica Acta* 510 (2020) 475–482
154. Y. Li, Y. Hu, J. Yu, T. Ma, Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe-or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia, *Lab. Invest.* 2020 (2019) 1–7.

155. Y. Shoenfeld, Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning, *Autoimmun. Rev.* (2020).
156. S. Bataille, N. Pedinielli, J.-P. Bergougnioux, Could ferritin help the screening for COVID-19 in hemodialysis patients? *Kidney Int.* (2020).
157. V. Jurisic, S. Radenkovic, G. Konjevic, The actual role of LDH as tumor marker, biochemical and clinical aspects, *Adv. Cancer Biomarkers Springer* (2015) 115–124.
158. Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang, F. Huang, F. Wang, J. Yuan, Z. Wang, J. Li, J. Li, C. Feng, Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury, *Sci. China Life Sci.* 63 (3) (2020) 364–374.
159. C. Zhang, L. Shi, F.-S. Wang, Liver injury in COVID-19: management and challenges, *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* (2020).
160. W. Yang, Q. Cao, L. Qin, X. Wang, Z. Cheng, A. Pan, J. Dai, Q. Sun, F. Zhao, J. Qu, Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, *J. Infect. China* (2020).
161. P.P. Panciani, G. Saraceno, L. Zanin, G. Renisi, L. Signorini, L. Battaglia, M.M. Fontanella, SARS-CoV-2: “Three-steps” infection model and CSF diagnostic implication, *Brain. Behav. Immun.* (2020).
162. I.P. Bandeira, M.A.M. Schlindwein, L.C. Breis, J. Pierre, S. Peron, M.V.M. Gonçalves, Neurological complications of pandemic COVID-19: What have we got so far? (2020).
163. L. Zhou, M. Zhang, J. Wang, J. Gao, Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system, *Travel Med. Infect. Dis.* (2020) 101642.
164. T. Moriguchi, N. Harii, J. Goto, D. Harada, H. Sugawara, J. Takamino, M. Ueno, H. Sakata, K. Kondo, N. Myose, A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2, *Int. J. Infect. Dis.* (2020).
165. F. Al Saiegh, R. Ghosh, A. Leibold, M.B. Avery, R.F. Schmidt, T. Theofanis, N. Mouchtouris, L. Philipp, S.C. Peiper, Z.-X. Wang, Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (2020).
166. A. Pilotto, S. Odolini, S. Stefano Masciocchi, A. Comelli, I. Volonghi, S. Gazzina, S. Nocivelli, A. Pezzini, E. Focà, A. Caruso, Steroid-responsive encephalitis in Covid-19 disease, *Ann. Neurol.* (2020).
167. L. Tan, Q. Wang, D. Zhang, J. Ding, Q. Huang, Y.-Q. Tang, Q. Wang, H. Miao, Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study, *Signal Transduction Targeted Therapy* 5 (1) (2020) 1–3.
168. J. Yuan, R. Zou, L. Zeng, S. Kou, J. Lan, X. Li, Y. Liang, X. Ding, G. Tan, S. Tang, The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients, *Inflamm. Res.* 1–8 (2020).
169. A.-P. Yang, J. Liu, W. Tao, H.-M. Li, The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients, *Int. Immunopharmacol.* (2020) 106504.
170. F.A. Lagunas-Rangel, Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis, *J. Med. Virol.* (2020).
171. J. Liu, Y. Liu, P. Xiang, L. Pu, H. Xiong, C. Li, M. Zhang, J. Tan, Y. Xu, R. Song, Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage, *J. Transl. Med.* 18 (2020) (2019) 1–12.
172. G. Lippi, M. Plebani, B.M. Henry, Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis, *Clin. Chim. Acta* (2020).
173. D. Bashash, H. Abolghasemi, S. Salari, M. Olfatifar, P. Eshghi, M.E. Akbari, Elevation of D-Dimer, But Not PT and aPTT, Reflects the Progression of COVID-19 Toward an Unfavorable Outcome: A Meta-Analysis, *IJBC* 12 (2) (2020) 47–53.
174. Q. Ye, B. Wang, J. Mao, The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19, *J. Infect.* (2020).

175. P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R.S. Tattersall, J.J. Manson, COVID- 19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *The Lancet* 395 (10229) (2020) 1033–1034.
176. G. Siracusano, C. Pastori, L. Lopalco, Humoral immunity in COVID-19 patients: a window on the state of the art, *Front. Immunol.* 11 (2020) 1049.
177. R. Channappanavar, S. Perlman, Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, *Semin. Immunopathol.*, Springer (2017) 529–539.
178. Y. Yang, C. Shen, J. Li, J. Yuan, M. Yang, F. Wang, G. Li, Y. Li, L. Xing, L. Peng, Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome, *MedRxiv* (2020).
179. E.A. Coomes, H. Haghbayan, Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis, *MedRxiv* (2020).
180. K.F. Kernan, J.A. Carcillo, Hyperferritinemia and inflammation, *Int. Immunol.* 29 (9) (2017) 401–409.
181. R. Piero, B. Onorina, C. Paolo, I. Annamaria, S. Yehuda, Severe hyper-inflammatory COVID-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinemic syndrome, *Rheumatol Point View* (2020).
182. Pan F, Ye T, Sun P. Time course of lung changes on chest CT during recovery from novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020 (Epub ahead of print).
183. Bernheim A, Mei X, Huang M. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020 (Epub ahead of print).
184. Ye1 Z, Zhang Y, Wang Y. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European Radiology* 2020. doi: 10.1007/s03330-020-06801-0
185. Tape C, Byrd K, Aung S. COVID-19 in a patient presenting with syncope and a normal chest x-ray. *RIMJ Archives* 2020 (Epub ahead of print).
186. Kanne J, Little B, Chung J. Essentials for radiologist on COVID-19: an update-radiology scientific expert panel. *Radiology* 2020 (Epub ahead of print).
187. Xu YH, Dong JH, An W. Clinical and computed tomographic imaging features of Novel Coronavirus Pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Journal of Infection*. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.017 (Epub ahead of print).
188. British Thoracic Radiology Society. COVID-19 CT Classification 2020.
189. Rodrigues JCL. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clinical Radiology* 2020: 323-325. doi: 10.1016/j.crad.2020.03.003
190. RSNA Journals. Special focus:COVID-19, 2019 Novel Coronavirus. Cook, IL, USA: RSNA Journals; 2020.
191. ACR Radiology. Statements and Recommendations for Chest Radiography and for Suspected COVID-19 Infection. Virginia, USA: ACR Radiology; 2020.
192. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020. doi: 10.1148/ radiol.2020200642
193. Xie X, Zhong Z, Zhao W. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 2020. doi: 10.1148/radiol. 2020200343
194. Shi H, Han X, Jiang N. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infectious Diseases* 2020: 1-10 doi: 10.1016/ S1473-3099(20)30086-4 (Epub ahead of print).
195. Long C, Xu H, Shen Q. Diagnosis of the COVID-19: rRT_PCR or CT? *European Journal of Radiology* 2020 (Epub ahead of print).
196. Caruso D, Zerunian M, Polici M. Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology* 2020: 201237. doi: 10.1148/radiol.2020201237 (Epub ahead of print).

197. Republic of Turkey Ministry of Health. Updated COVID-19 National Guideline of Health Ministry of Turkey. Ankara, Turkey: Republic of Turkey Ministry of Health; 2020.
198. Pan F, Ye T, Sun P. Time course of lung changes on chest CT during recovery from COVID-19 pneumonia: Radiology 2020 (Epub ahead of print).
199. Clinical features of COVID-19 infection. Joseph T, Ashkan M (editors). International Pulmonologist's Consensus on COVID-19. Kochi, Kerala, India: Amrita Institute of Medical Sciences; 2020.
200. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020
https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/Radiological_images_of_COVID-19_Cases (archives of Şule Akçay)
201. Akçay Ş, Özlü T, Yılmaz A. Radiological approaches to COVID-19 pneumonia: Turk J Med Sci (2020) 50: 604-610
202. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. Mayo Clin Proc 2020; 95:1124.
203. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, 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 2020; 25.
204. Makaronidis J, Mok J, Balogun N, 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; 17:e1003358.
205. 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> (Accessed on October 15, 2020).
206. Wang W, Xu Y, Gao R et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA 2020. [Epub ahead of print].
207. Zhang W, Du R-H, Li B et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microb Infect 2020; 9: 386–9.
208. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA 2020; 323: 1488.
209. Yong Zhang CC, Zhu Shuangli, Shu Chang et al. Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). China CDC Weekly 2020; 2: 123–4.
210. Memish ZA, Assiri AM, Al-Tawfiq JA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) viral shedding in the respiratory tract: an observational analysis with infection control implications. Int J Infect Dis 2014; 29: 307–8.
211. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis 2020; 101623. [Epub ahead of print].
212. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. Lancet 2015; 386: 995–1007.
213. Chan KH, Poon LLLM, Cheng VCC et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. Emerg Infect Dis 2004; 10: 294–9.
214. Cheng PK, Wong DA, Tong LK et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. Lancet 2004; 363: 1699–700.
215. Hung IF, Cheng VC, Wu AK et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. Emerg Infect Dis 2004; 10: 1550–7.

216. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767–72.
217. Liu W, Tang F, Fontanet A et al. Long-term SARS coronavirus excretion from patient cohort. *China. Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1841–3.
218. Corman VM, Albarak AM, Omrani AS et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 477–83.
219. Zhuang GH, Shen MW, Zeng LX et al. Potential false-positive rate among the 'asymptomatic infected individuals' in close contacts of COVID-19 patients. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41: 485–8.
220. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agro FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine Journal of Internal Medicine*, 2020, 288; 192–206.
221. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020; 9: 29.
222. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38: 1–9.
223. Pang J, Wang MX, Ang IYH et al. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): A systematic review. *J Clin Med* 2020; 9: 623.
224. Shanmugaraj B, Malla A, Phoolcharoen W. Emergence of novel coronavirus 2019-nCoV: Need for rapid vaccine and biologics development. *Pathogens* 2020; 9: 148.
225. Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens* 2020; 9: 186.
226. Yang Y, Peng F, Wang R et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun* 2003; 2020: 102434.
227. Zhang T, He Y, Xu W, Ma A, Yang Y, Xu K-F. Clinical trials for the treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rapid response to urgent need. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 774–6.
228. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, Hellman J, Jog S, Kesecioglu J, Kissoon N, Martin-Loeches I, Nunnally ME, Prescott HC, Rhodes A, Talmor D, Tissieres P, De Backer D. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med*. 2021 Apr 01;49(4):598-622.
229. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1757-1766.
230. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271.
231. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 05;383(19):1813-1826.
232. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 05;383(19):1827-1837.
233. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs

- Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057.
234. Zhang R, Mylonakis E. In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon β -1a differed from standard care for in-hospital mortality. *Ann Intern Med*. 2021 Feb;174(2):JC17.
235. RECOVERY Collaborative Group. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030-2040.
236. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al. BCN-PEP-CoV2 Research Group. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 04;384(5):417-427.
237. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 06;383(6):517-525.
238. 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 07;382(19):1787-1799.
239. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun;178:104787.
240. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1426-1435.
241. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL (2013) Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 100(2):446–454.
242. Ozlusen B, Kozan S, Akcan RE, Kalender M, Yaprak D, Peltek IB, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*
243. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv*. 2020 Aug 12;
244. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2020 Sep;95(9):1888-1897.
245. Simonovich VA, Burgos Prax LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):619-629.
246. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Aug 04;324(5):460-470.
247. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020 Nov 03;371:m4232.
248. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020 Nov 27;370(6520):1110-1115.

249. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire Ret al. Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):238-251.
250. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Feb 16;325(7):632-644.
251. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/52171>
252. RECOVERY Collaborative Group. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
253. Yuen CK, Lam JY, Wong WM, Mak LF, Wang X, Chu H, et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):1418-1428.
254. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al. Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):196-206.
255. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Aug 20;64(9)
256. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul;2(7):e393-e400.
257. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging*. 2020 May;101(5):323-324.
258. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):961-964.
259. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018 Feb;36(2):226-233.
260. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, Gin T, Chan MTV. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J*. 2019 Apr;53(4)
261. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. COVID-ICU Gemelli Study Group. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 May 04;325(17):1731-1743.
262. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17;383(25):2451-2460.
263. Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19:

- Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2020 Jun;75(6):785-799.
264. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Sah R, Tiwari R, Yattoo MI, Patel SK, Pathak M, Malik YS, Dhama K, Singh KP et al.: SARS-CoV-2/COVID-19 and advances in developing potential therapeutics and vaccines to counter this emerging pandemic. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020, 19:40
 265. Uttarilli A, Amalakanti S, Kommoju PR, Sharma S, Goyal P, Manjunath GK, Upadhyay V, Parveen A, Tandon R, Prasad K et al.: Super-rapid race for saving lives by developing COVID-19 vaccines. *J Integr Bioinform* 2021, 18:27-43.
 266. Sell S: How vaccines work: immune effector mechanisms and designer vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2019, 18:993-1015
 267. WHO: COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape. 2021
 268. WHO: Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ Evaluation Process. 2021
 269. Nagy A, Alhatlani B: An overview of current COVID-19 vaccine platforms. *Comput Struct Biotechnol J* 2021, 19:2508-2517
 270. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, Li Y, Zhu L, Wang N, Lv Z et al.: Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science* 2020, 369:77-81.
 271. Rodrigues AF, Soares HR, Guerreiro MR, Alves PM, Coroadinha AS: Viral vaccines and their manufacturing cell substrates: new trends and designs in modern vaccinology. *Biotechnol J* 2015, 10:1329-1344.
 272. Fett C, DeDiego ML, Regla-Nava JA, Enjuanes L, Perlman S: Complete protection against severe acute respiratory syndrome coronavirus-mediated lethal respiratory disease in aged mice by immunization with a mouse-adapted virus lacking E protein. *J Virol* 2013, 87:6551-6559.
 273. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A: The long road toward COVID-19 herd immunity: vaccine platform technologies and mass immunization strategies. *Front Immunol* 2020, 11:1817.
 274. Chen Y, Li L: SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis* 2020, 20:515-516
 275. Xing YH, Ni W, Wu Q, Li WJ, Li GJ, Wang WD, Tong JN, Song XF, Wing-Kin Wong G, Xing QS: Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J Microbiol Immunol Infect* 2020, 53:473-480.
 276. Callaway E: The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* 2020, 580:576-577.
 277. Hsieh CL, Goldsmith JA, Schaub JM, DiVenere AM, Kuo HC, Javanmardi K, Le KC, Wrapp D, Lee AG, Liu Y et al.: Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes. *Science* 2020, 369:1501-1505.
 278. Lemaire D, Barbosa T, Rihet P: Coping with genetic diversity: the contribution of pathogen and human genomics to modern vaccinology. *Braz J Med Biol Res* 2012, 45:376-385
 279. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, Plested JS, Zhu M, Cloney-Clark S, Zhou H et al.: Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med* 2020, 383:2320-2332.
 280. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B: New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front Immunol* 2018, 9:1963.
 281. Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Roser M, Hasell J, Appel C, Giattino C, Rod s-Guirao L: A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav* 2021. 116 Vaccines *Current Opinion in Immunology* 2021, 71:111-116

282. Centers for Disease Control and Prevention. (2020, Apr 13). How to protect yourself & others.
283. World Health Organization. (2020, Mar 31). Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public.
284. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (yeni koronavirus hastalığı)'na yakalanmamak için öneriler.
285. Centers for Disease Control and Prevention. (2020, Apr 1). Cleaning and disinfection for community facilities
286. Centers for Disease Control and Prevention. What every American and community can do now to decrease the spread of the coronavirus.
287. World Health Organization. (2020, Apr 6). Advice on the use of masks in the community, during home care and in healthcare settings in the context of the novel coronavirus (COVID-19) outbreak.
288. Centers for Disease Control and Prevention. (2020, Apr 13). Use of cloth face coverings to help slow the spread of COVID-19.
289. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği. (2020, Mar 19). COVID-19 salgınında sağlık çalışanlarının sağlığını korumaya yönelik önleyici yaklaşım.
290. Sun P., Lu X., Xu C., et al (2020). Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*, 1-4. doi:10.1002/jmv.25722
291. Lei PAN, Mi Mu, et al.: Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2020;115:766–773.
<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>.
292. Xi Xu , Chengcheng Yu ,Jing Qu, Lieguang Zhang, Songfeng Jiang, Deyang Huang, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*
<https://doi.org/10.1007/s00259-020-04735-9>. February 2020.
293. Ho Yuen Frank Wong, Hiu Yin Sonia Lam, Ambrose Ho-Tung Fong, Siu Ting Leung, Thomas Wing-Yan Chin, Christine Shing Yen Lo, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *RSNA Public Health Emergency Collection. Radiology*. 2020 Mar 27 : 201160.
294. Zirun Zhao, Anne Chen, Wei Hou , James M. Graham , Haifang Li , Paul S. Richman, Henry C. Thode, Adam J. Singer, Tim Q. Duong. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19. *PLOS ONE*
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236618> July 30, 2020
295. Antoni Siso-Almirall, Belchin Kostov, Minerva Mas-Heredia, Sergi Vilanova-Rotllan, Ethel Sequeira-Aymar, Mireia Sans-Corrales, et al. Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: A case series from Barcelona. *PLOS ONE*
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237960> August 21, 2020
296. Yves Allenbach, David Saadoun, Georgina MaaloufID, Matheus Vieira, Alexandra Hellio, Jacques Boddaert, et al. Development of a multivariate prediction model of intensive care unit transfer or death: A French prospective cohort study of hospitalized COVID-19 patients. *PLOS ONE* |
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240711> October 19, 2020
297. Homayounieh F, Zhang E.W., Babaei R, Mobin H.K., Sharifian M, Mohseni I, et al. Clinical and imaging features predict mortality in COVID-19 infection in Iran. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239519> September 24,2020.
298. C.P. Subbe, M. Kruger, P. Rutherford, L. Gemmel. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *An International Journal of Medicine*, Volume 94, Issue 10, October 2001, Pages 521–526
299. Toshiya Mitsunaga, Izumu Hasegawa , Masahiko Uzura , Kenji Okuno, Kei Otani, Yuhei Ohtaki, Akihiro Sekine, Satoshi Takeda. Comparison of the National Early

Warning Score (NEWS) and the Modified Early Warning Score (MEWS) for predicting admission and in-hospital mortality in elderly patients in the pre-hospital setting and in the emergency department. PeerJ 2019, DOI 10.7717/peerj.6947

300. Marcello Covino, Claudio Sandroni, Michele Santoro, Luca Sabia, Benedetta Simeoni, Maria Grazia Bocci, et al. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. Resuscitation 156 (2020) 84-91.



8.1. EK-1: Etik kurul kararına ilişkin belgeler (Devamı)

Evrak Tarih ve Sayısı: 31.01.2022-48798



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Teknoloji Transfer Ofisi
Etik Kurullar Birimi

Sayı : E-54022451-050.05.04-48798
Konu : Etik Kurul Kararı - Bahadır TAŞLIDERE

31.01.2022

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bahadır TAŞLIDERE
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

25/02/2021-6343 evrak tarih ve numarasıyla etik kurul onayı alınmış "Nefes Darlığı ile Acil Servise Başvuran Hastalarda COVID-19 Dışlamadaki Zorlukların Araştırılması" isimli çalışma başlığının "COVID-19 Pandemisi Döneminde Nefes Darlığı ile Acil Servise Başvuran Hastalarda OPERA/MEWS Skorlamaları ve Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması" şeklinde değiştirilmesi Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 25.01.2022 tarihli, 02 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oybirliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. İsmail MERAL
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Dijitalizasyon Kodu: BSC4N52U92 Fikri Kodu: 43142

Belge Takip Adresi : <https://vakif.gov.tr/abdTakE-57946eD-BSC4N52U92&S-48798>

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adana Meslekes Bulvarı (Vatan Caddesi)

Fatih/İstanbul

Tel/Fax No:0 (212) 525 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 36

e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr

Bilgi için: Güneş ASLANBAY

Ünvan: Uzman

