



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

COVID-19 VE DİĞER VİRAL ENFEKSİYON TANILI ÇOCUKLARDA
KOAGÜLOPATİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Faraz TALEBAZADEH

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

T.C.

**COVID-19 VE DİĞER VİRAL ENFEKSİYON TANILI ÇOCUKLARDA
KOAGÜLOPATİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Faraz TALEBAZADEH

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR**

KASIM 2020

"COVID-19 pandemi döneminde kaybetğim tüm değerli hocalarım, meslektaşlarım
ve bütün sağlık emekçilerinin yüce anısına"



Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nin 99268280026 numaralı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Faraz TALEBAZADEH, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "COVID-19 VE DİĞER VİRAL ENFEKSİYON TANILI ÇOCUKLARDA KOAGÜLOPATİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Emel TORUN
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Hikmet Gülşah TANYILDIZ
İstanbul Üniversitesi İ.T.F

Teslim Tarihi : **3 Kasım 2020**
Savunma Tarihi : **24 Kasım 2020**

TEŞEKKÜR

Asistanlık yaptığım süre boyunca benden yardımlarını ve ilgisini esirgemeyen, her konuda desteğini hissettiren, meslek sevgisi ve sabrıyla bana örnek olan tezimin konusunun belirlenmesinde, araştırma aşamasında, yön tayininde ve tamamlanmasında bana değerli zamanını ayıran ve destek olan sevgili hocam ve tez danışmanım Prof.Dr. Fatma Betül ÇAKIR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, her konuda bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve yardımları ile destek olan kıymetli Ana Bilim Dalı Başkanlarım Prof. Dr. Akın İŞCAN ve Prof. Dr. Erkan ÇAKIR'a,

Çocuk asistanlığına başladığım ilk günden beri bir hocadan çok bir yol gösterici olan Dr. Selçuk UZUNER'e, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim başta Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR, Doç. Dr. Ufuk ERENBERK, Prof. Dr. Emel TORUN, Uzm. Dr. Burcu BURSAL DURAMAZ, Uzm. Dr. Bilge BAYRAKTAR, Uzm. Dr. Caner TURAN olmak üzere kliniğimizin tüm hocalarına, uzman hekimlerine, asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve tüm pediatri personeline, Asistanlık sürecini beraber geçirdiğim eşkıdemlerim Dr. Hazar Doğuş KUŞ ve Dr. Muhammed Talha KARADOĞAN'a,

En zorlu zamanlar başta olmak üzere hep yanımda olan, nöbetçi olduğum sayısız geceler benimle sabahlayan, sabır ile bekleyen ve sonsuz desteğini esirgemeyen sevgili eşim ve yol arkadaşım Ganimet ATALAY TALEBAZADEH'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Faraz Talebazadeh

BEYAN

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

Faraz Talebazadeh

İmza



İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	v
BEYAN	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	ix
SEMBOLLER	x
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL-RESİM LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiii
SUMMARY	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Etiyoloji.....	5
2.2 Epidemiyoloji.....	6
2.2.1 Dünyada ve türkiyede durum.....	7
2.2.2 Kontrol-korunma stratejiler.....	11
2.3 Viroloji.....	12
2.3.1 Genom yapısı ve replikasyon.....	12
2.3.2 Yapısal ve yapısal olmayan prteinler.....	14
2.3.3 Reseptör ve bağlanma ünitesi.....	17
2.4 Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri.....	25
2.4.1 Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT).....	27
2.4.2 Sekans analizi.....	29
2.4.3 Kültür.....	29
2.4.4 Serolojik testler.....	29
2.5 Tanı ve İzlemede Laboratuvar Testleri.....	31
2.5.1 Biyokimyasal testler.....	32
2.5.2 İnflamasyon ile ilgili belirteçler.....	34
2.5.3 Hematolojik testler.....	35
2.5.4 Kardiyak testler.....	36
2.6 Görüntülemenin Yeri ve Radyolojik Bulgular.....	37
2.7 Genel Klinik Özellikler.....	44
2.7.1 İnkübasyon süresi.....	44
2.7.2 Hastalık spektrumu.....	44
2.7.3 Şiddetli hastalık için risk faktörleri.....	45
2.7.4 Asemptomatik vakalar.....	46

2.7.5 Klinik bulgular.....	47
2.7.6 COVID-19 solunum sistemi tutulumu.....	48
2.7.7 COVID-19 nörolojik sistemi tutulumu.....	53
2.7.8 COVID-19 kardiyovasküler sistemi tutulumu.....	55
2.7.9 COVID-19 gastrointestinal sistemi (GİS) tutulumu.....	60
2.7.10 COVID-19 renal tutulumu.....	63
2.7.11 COVID-19 dermatolojik tutulumu.....	66
2.8 Viral enfeksiyonlar ve COVID-19 da sitokin fırtınası ve koagülopati mekanizması.....	71
2.8.1 Sitokin fırtınası	71
2.8.2 Tromboembolik olaylar.....	75
2.8.3 COVID-19 Güncel tedavi seçenekleri.....	80
3. YÖNTEM ve GEREÇLER	84
3.1 Etik Kurul.....	86
3.2 Laboratuvar Tetkikleri	87
3.3 İstatistiki Değerlendirme.....	87
4. BULGULAR.....	88
5. TARTIŞMA	96
6. SONUÇLAR	103
7. KAYNAKLAR	105

KISALTMALAR

COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)
SARS-CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
MERS	: Middle East respiratory syndrome–related coronavirus
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome
RNA	: Ribo Nükleik asit
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü [DSÖ])
ACE2	: Angiotensin-converting enzyme 2
Ang-II	: Anjiyotensin II
Ang-(1-7)	: Anjiyotensin (1-7)
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
VTE	: Venöz Tromboemboli
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
PT	: Protrombin zamanı
INR	: International Normalized Ratio
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin zamanı (Time)
TMPRSS2	: Transmembran proteaz, Serine 2
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistem
RT-PZR	: Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT)
ETA	: EndoTrakeal Aspirat
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı (Ratio)
BCO	: Buzlu Cam Opasitesi
ABH	: Akut Böbrek Hasarı
PAMP	: Pathogen-Associated Molecular Patterns/ patojene bağlı moleküler paternler
DAMP	: Damage-Associated Molecular Patterns / hasara bağlı moleküler paternler
BAL	: Bronko Alveolar Lavaj
NETs	: Neutrophil Extracellular Traps / nötrofil ekstraselüler tuzakları

SEMBOLLER

↑	: Yükselme, artış
↓	: Düşme, azalma
µg/dl	: Mikrogram/desilitre
(m)g/dl	: (Mili)gram/desilitre
(m)sn	: (mili)Saniye
dk	: Dakika
°C	: Derece santigrad



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 : İnsanı enfekte ettiği bilinen Korona virüs ailesi üyeleri.....	6
Tablo 2.2 : Eylül 2020'e kadar ilk 10 ülke sıralaması	10
Tablo 2.3 : Yapısal olmayan proteinlerin işlevleri.....	15
Tablo 2.4 : Yapısal proteinlerin işlevleri.....	15
Tablo 2.5 : COVID-19 hastaları ile ilişkili test listesi.....	32
Tablo 2.6 : Sitokin fırtınası düşündürecek özellikler.	74
Tablo 2.7 : COVID-19 izlenmesi gereken koagülopati belirteçleri.	79
Tablo 2.8 : ISTH DIC Kriterleri.....	79
Tablo 2.9 : Sepsisin yol açtığı koagülopati (SIC) tanısı puanlaması	80
Tablo 4.1 : Demografik bilgiler.	88-89
Tablo 4.2 : COVID-19 olan ve COVID-19 olmayan hastaların karşılaştırılmalı verileri	90
Tablo 4.3 : COVID-19 olan ve COVID-19 olmayan hastaların karşılaştırılmalı laboratuvar verileri	92
Tablo 4.4 : COVID-19 (+) olan hastalarda farklı klinik evrelerin karşılaştırılması. .	94
Tablo 4.5 : COVID-19 (+) olan hastalarda klinik evrelerine göre hastaların labovartuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	95

ŞEKİL-RESİM LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Dünyada toplam vaka sayısı.....	8
Şekil 2.2 : Dünyada toplam ölü sayısı.....	8
Şekil 2.3 : Dünyada günlük vaka sayısı.....	9
Şekil 2.4 : Dünyada günlük ölü sayısı.....	9
Şekil 2.5 : Türkiyede toplam vaka sayısı.....	10
Şekil 2.6 : Türkiyede toplam ölü sayısı.....	11
Şekil 2.7 : Koronavirüsün şematik görünümü.....	14
Şekil 2.8 : SARS-CoV-2 renklendirilmiş elektron mikroskopi görüntüsü.....	14
Şekil 2.9 : Koronavirüsünün hayat döngüsü.....	19
Şekil 2.10 : ACE2, TMPRSS2, Cathepsin L/B, ADAM17'nin rolü	20
Şekil 2.11 : ACE2 reseptörü bulunan başlıca dokular.....	21
Şekil 2.12: ACE2 reseptörü bulunan başlıca organlar/ ACE-2 reseptörünün şematik görünümü.....	21
Şekil 2.13 : ACE2 reseptörlerin koruyucu fonksiyonunun kaybı ile Ang II ve Ang (1-7) disregülasyonu. (A) fizyolojik şartta ACE/ACE2 dengesi (B) SARS-CoV-2'in ACE2 bağlanmasından sonraki denge kaybı	23
Şekil 2.14 : Çeşitli risk/olumlu faktörlerin varlığında COVID-19 seyri ve ACE/ACE2 dengesinin değişmesi.....	23
Şekil 2.15 : Antikor düzeyleri ile hastalık seyri arasındaki ilişki.....	31
Şekil 2.16 : SARS-CoV-2 enfeksiyonunun zaman içerisinde solunum sistemi üzerinde seyri	49
Şekil 2.17 : COVID-19 hastalarında nörolojik semptomlara ve komplikasyonlara yol açabilecek mekanizmalar	53
Şekil 2.18 : COVID-19 dermatolojik bulgularının hastalığın evreleri ve şiddetine göre görülme zamanları.....	70
Şekil 2.19 : COVID-19 kütanöz bulgularını için tanısal algoritma	70
Şekil 2.20 : Sitokin fırtınasında rol alan sitokinler ve biyolojik etkileri	74
Şekil 2.21 : Hipoksi-uyaran transkripsiyon faktörleri (HIF) ile koagülopati stimülasyonu ...	77
Şekil 2.22 : COVID-19 enfeksiyonunda koagülopatinin değerlendirilmesi	77
Şekil 2.23 : Sepsis ilişkili koagülopati (SIC)	80
Şekil 2.24 : SARS CoV tedavisi için geliştirilmiş ve/veya kullanılan ilaçlar ve bunların COVID-19'un klinik şiddetine göre kullanımları.....	81
Şekil 2.25 : Virüsün konak hücredeki yaşam döngüsü ve tedavide ilaçların etki yerleri	82
Şekil 4.1 : COVID-19 olan ve COVID-19 olmayan hastalarda karşılaştırılmalı şema.....	91
Resim 2.1 : COVID-19 Akciğer grafisi.....	38
Resim 2.2 : Akciğer Tomografisi/ buzlu cam opasiteleri	40
Resim 2.3 : Akciğer Tomografisi/ plevraya paralel çizgisel opasiteler	40
Resim 2.4 : Akciğer Tomografisi/ kaldırım taşı görünümü	41
Resim 2.5 : Akciğer Tomografisi/ ters halo bulgusu	41
Resim 2.6 : Akciğer Tomografisi/ tomurcuklanmış ağaç	43
Resim 2.7 : Akciğer Tomografisi/ progresif evre, pik evre	43
Resim 2.8 : Akral pernio/ COVID-19 parmağı.....	68
Resim 2.9 : Livedo, nekrotik lezyonlar, retiform purpura.....	69

COVID-19 VE DİĞER VİRAL ENFEKSİYON TANILI ÇOCUKLARDA KOAGÜLOPATİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş: SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgını, yeni bir koronavirüsün neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen primer olarak solunum yolunu tutan multi-sistemik hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılan oldukça bulaşıcı hastalığın ana klinik semptomları ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığıdır.

11 Mart 2020 tarihinde 4000'den fazla insanın ölümüne yol açmasıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından resmen pandemi olarak ilan edilmiştir. Dünya çapında bugüne kadar 35 milyonu aşkın kesin COVID-19 vakası ve 1 milyon üzeri ölüm raporlanmasına karşın sayılar artmaya devam etmektedir. COVID-19'lu çocuklarda, genellikle hafif solunum yolu enfeksiyon bulguları bulunmaktadır.

Çoğu hastada virüs hafif-orta düzeyde semptom gösterecek vakaların %15'inde durum, sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS), akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), çoklu-organ tutulumu, yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) ve şok gibi ciddi hastalık tablolarına ilerleyebilmektedir. Bu hastalarda en önemli kötü prognoz göstergelerinden biri koagülopati gelişimidir. Elde edilen veriler COVID-19 enfeksiyonunun patogenezinde koagülopatinin önemli bir yerinin olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda SARS-CoV-2 enfeksiyonunda pediatrik yaş grubunda, yetişkinlerde olduğu gibi koagülopati ve D-Dimer parametrelerinde anlamlı değişikliğinin araştırılması, ayrıca COVID-19 dışı diğer viral enfeksiyonlarda da inflamatuvar süreç ile birlikte tetiklenen koagülasyon kaskadı hakkında ve bunun enfeksiyonun şiddeti ve seyri ile olan ilişkisinin incelenmesi ve bu iki grubun verilerinin farklılıklar açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem ve gereçler: Mart 2020 ve Eylül 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kliniğine başvuran ve yaş aralığı 1 ay ile 18 yaş olan, COVID-19 enfeksiyonu saptanan hastalar ile COVID-19 dışı diğer viral enfeksiyon geçiren hastalar çalışmaya alındı. Koagülopati değerleri (PT, INR, APTT, Fibrinojen, D-Dimer), tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri (CRP, ALT, AST, LDH), anamnez/fizik muayene bulguları ve akciğer grafipleri tutulumu açısından değerlendirilip karşılaştırıldı.

Sonuç: Çalışmamızda COVID-19 hastaların yaşı, diğer viral enfeksiyon geçiren gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı. COVID-19 (+) hastalarının COVID-19 (-) saptanan gruba göre D-Dimer değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterildi. Ayrıca klinik evre olarak orta düzeyde olan COVID-19 (+) hastaların hafif veya asemptomatik geçirenlere göre bu değerlerin daha yüksek olduğu tespit edildi. Fibrinojen COVID-19 (+) ve COVID-19 olmayan viral enfeksiyon geçiren diğer grup arasında anlamlı olarak farklı saptanmadı. Çalışmamızda COVID-19 (-) diğer viral

enfeksiyonlarda D-Dimer'in tarama testi olarak prognostik değeri olmadığı ve rutin bakılmasının anlamlı fark yaratmayacağı saptandı. PT, INR, APTT değerlerinin COVID-19 (-) lerde, COVID-19 (+) hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterildi. COVID-19 (+) olan ve hafif-orta düzeyinde semptom gösteren çocuklarda hemogram tetkiklerinde lökopeni, ntropeni, lenfopeni, lenfositoz, monositoz, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) artışı, trombositopeni ve trombositoz açısından diğer viral enfeksiyonlara göre anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda COVID-19 (+) hastalarının COVID-19 (-) saptanan gruba göre baş ağrısı Şikâyetinin anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi. HGB, MCV ve HCT değerleri COVID-19 (+) olan hastalarda diğer viral enfeksiyon geçiren gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: COVID-19, pediatrik, koagülopati, D-Dimer, ACE-2 , çocuk, COVID-19 dışı viral enfeksiyon



COMPARISON OF COAGULOPATHY VALUES IN CHILDREN WITH COVID-19 AND OTHER VIRAL INFECTIONS

SUMMARY

Background: The SARS-CoV-2 infection epidemic is a multi-systemic disease that primarily involves the respiratory tract, caused by a novel coronavirus and was first detected in Wuhan, China in December 2019. Called coronavirus Disease 2019 (COVID-19) by the World Health Organization (WHO), the main clinical symptoms of the highly contagious disease are fever, dry cough, fatigue, muscle pain, and shortness of breath. It was officially declared as a pandemic by the World Health Organization, with the death of more than 4000 people on March 11, 2020. Although more than 35 million definite cases of COVID-19 and over 1 million deaths have been reported worldwide so far, the numbers continue to increase. Children with COVID-19 usually have mild signs of respiratory infections. Although the virus shows mild to moderate symptoms in most patients, in 15% of the cases, can progress to the severe conditions such as systemic inflammatory response syndrome (SIRS), acute respiratory distress syndrome (ARDS), multi-organ involvement, diffuse intravascular coagulation (DIC) and shock. The development of coagulopathy is one of the most important poor prognosis indicators in these patients. The data obtained show that coagulopathy has an important place in the pathogenesis of COVID-19 infection. In our study, we investigated the significant changes in coagulopathy and D-Dimer parameters in the pediatric age group as in adults in SARS-CoV-2 infection, and also about the coagulation cascade triggered by the inflammatory process in other viral infections other than COVID-19 and its relationship with the severity and course of the infection. It was aimed to examine and compare the data of these two groups in terms of differences.

Material and methods: Patients who were admitted to Bezmialem Vakif University Hospital Pediatric Clinic between March 2020 and September 2020 and whose age range was between 1 month and 18 years, with COVID-19 infection and those with other viral infections other than COVID-19 were included in the study. Coagulopathy values (PT, INR, APTT, Fibrinogen, D-Dimer), complete blood count, biochemical values (CRP, ALT, AST, LDH), history / physical examination findings and chest radiographs were evaluated and compared.

Results: In our study, the age of COVID-19 patients was found to be significantly higher than the group with other viral infections. It was shown that COVID-19 (+) patients had a significantly higher D-Dimer value compared to the group with COVID-19 (-). In addition, these values were found to be higher in COVID-19 (+) patients with moderate clinical stage than those with mild or asymptomatic patients. No significant difference was found between the fibrinogen of COVID-19 (+) and the other group with non-COVID-19 viral infection. In our study, it was determined that D-Dimer has no prognostic value as a screening test in non-COVID-19 (-) viral infections, and

routine monitoring would not make a significant difference. PT, INR, APTT values were shown to be significantly higher in COVID-19 (-) patients compared to COVID-19 (+) patients. No significant difference was found in hemogram results of children with COVID-19 (+) and with mild to moderate symptoms, in terms of leukopenia, neutropenia, lymphopenia, lymphocytosis, monocytosis, increased neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), thrombocytopenia and thrombocytosis compared to other viral infections. In our study, it was found that COVID-19 (+) patients had a significantly higher headache complaint than the group with COVID-19 (-). HGB, MCV and HCT values were found to be significantly higher in patients with COVID-19 (+) compared to the group with other viral infections.

Keywords: COVID-19, pediatric, coagulopathy, D-Dimer, ACE-2, child, non-COVID-19 viral infections



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler (CoV), üst solunum yolu enfeksiyonu gibi toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarından, Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS-2003) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-2012) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olmuş büyük bir virüs ailesidir [1]. Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae familyasındaki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir.

Koronavirüslerin insanlarda bulunan, insandan insana kolaylıkla bulaşabilen çeşitli alt tipleri bulunmaktadır. Bununla birlikte hayvanlarda saptanan birçok koronavirüs alt türü mevcuttur ve bu virüslerin hayvanlardan insanlara geçerek insanlarda ağır hastalık tablolarına neden olabildiği bilinmektedir [2].

SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgını, yeni bir koronavirüsün neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen bir solunum yolu hastalığıdır [3]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılan oldukça bulaşıcı hastalığın ana klinik semptomları ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığıdır. Çin'in Wuhan şehrinde 2019 'un sonunda ilk bildirilen COVID-19 vakasından bu yana, COVID-19 hızla Çin'in her yerine ve ardından dünyanın tüm ülkelerine yayılmıştır [4]. Salgının başlangıcında Wuhan'da yapılan araştırmaların çoğu ilk hastaların, Wuhan'da deniz ürünleri satan bir pazarda çalıştığını ya da ziyaret ettiğini göstermiştir. İlk önce yılanlardan kaynaklandığı düşünülmüş, daha sonraki çalışmalar ise yarasalarla ilgisi olduğunu göstermiştir. Salgın ilerledikçe bu virüs enfeksiyonunun insandan insana damlacık yoluyla ve kirlenmiş zeminlerle temas eden ellerin yüze sürülmesi yoluyla bulaştığı gösterilmiştir [5].

11 Mart 2020 tarihinde 4000'den fazla insanın ölümüne yol açmasıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından resmen pandemi olarak ilan edilmiştir [4]. Dünya çapında bugüne kadar 35 milyonu aşkın kesin COVID-19 vakası ve 1 milyon üzeri ölüm raporlanmasına karşın sayılar artmaya devam etmektedir [5].

Yapılan Demografik çalışmalarda hastalığın ileri yaşlarda ve erkek hastalarda daha ağır seyrettiği gözlemlenmiştir [6]. Başlangıçta bütünüyle erişkinleri özellikle de yaşlıları etkilediği bildirilen hastalıktan çocukların da etkilendiği gösterilmiştir [7]. Dünya sağlık örgütü verilerine dayanarak labovatuvar yöntemleri ile teyit edilmiş COVID-19 hastaların yaklaşık %1-%8 arası pediatrik yaş grubundan oluşmaktadır [8].

COVID-19'lu çocuklarda, genellikle hafif solunum yolu enfeksiyon bulguları bulunmaktadır. Çocuk hastalarda ateş ve hafif öksürük yaygındır. Çoğu vakada, ateş kısa ve hızlı bir şekilde düzelir [9].

Güncel CDC verilerine göre yetişkinler arasında hastaneye yatış %10-%33 ve yoğun bakım ünitesine kabul edilenlerin oranı %1.4-%4.5 iken çocuklarda hastaneye yatış oranı %5,7-% 20, yoğun bakım ünitelerine yatışlarda ise bu oran %0,58-%2,0'dır. Çocuk COVID-19 hastalarının seyrek olarak ciddi enfeksiyon kliniğine sahip olmasına rağmen, enfeksiyonun bir yaş altı bebekler arasında daha şiddetli olabileceği çeşitli çalışmalar da gösterilmiştir [10].

SARS-CoV-2 virüsü, ACE-2 reseptörün'e bağlanarak endotelial bir hücreyi enfekte eder. Hücresel enfeksiyon, lokalize inflamasyonu, endotel aktivasyonunu, doku hasarını ve düzensiz sitokin salımını başlatır. Ang-II metabolizmasını kesintiye uğratarak Ang-II'de artışa ve Ang (1-7) 'de azalmaya, inflamasyonda, endotel aktivasyonunda, lökosit ve trombosit alımında artışa neden olur [11].

COVID-19 pnömonili hastalarda, ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu, SARS ve MERS'e benzer şekilde sepsise yol açabilir, interlökin-6 (IL-6), IL-8, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır [11,12]. İnflamatuvar sitokinler

kan pıhtılaşmasının aktivasyonunu birçok yolla başlatabilir ve venöz tromboembolizm (VTE) oluşumunu arttırmaktadır [11,12,13]. Sepsis aynı zamanda dissemine intravasküler koagülasyonun (DİK) yaygın bir nedenidir [14] ve ölen COVID-19 pnömonili hastalarda DİK insidansı %71,4'tur [15]. Bu, anormal kan pıhtılaşması ve trombozun yeni koronavirüs pnömonili hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yüksek D-Dimer seviyesi, artmış koagülasyon aktivasyonu ve hiperfibrinolizisin belirtisidir. Bu nedenle, D-Dimer genellikle yüksek sensivite ancak düşük spesifite ile aktif trombozu saptamak için kullanılır [16].

Vakaların büyük oranı enfeksiyonu hafif geçirse de özellikle yetişkin ve komorbiditesi olan bazı hastalarda virüse sekonder gelişen endotel hasarını takip eden yaygın inflamatuvar süreç, sitokin fırtınası, kompleman aktivasyonu ve prokoagülatif sürecinin rol aldığı çeşitli mikro ve makrotromboembolik hastalıklar, Akut Respiratuvar distres Sendromu (ARDS), miyokard infarktüsü, fulminant myokardit, derin ven trombozu, pulmoner emboli, stroke ve nihayetinde tüketim koagülopatisi; dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)'e neden olmaktadır [15,17,18].

COVID-19 hastalarının tanı ve izlemlerinde katkı sağlayacak laboratuvar testlerinin tanımlanması tanı konulma aşamasına ek olarak şiddetli ve şiddetli olmayan vakalar arasında ayırım yapabilmek, düşük ya da yüksek mortalite riski olanları belirleyebilmek açısından oldukça önemlidir [19].

COVID-19'lu hastalarda bulunan yaygın laboratuvar anormallikleri arasında lenfopeni, laktat dehidrojenazda ve C- reaktif protein (CRP), D-Dimer, ferritin, IL-6 gibi inflamatuvar belirteçlerde artış bulunur. IL-6 düzeyleri hastalık şiddeti ile korele ve prokoagülan profil ile ilişkilidir [20].

COVID-19 hastalarında saptanan prokoagülan durum, trombosit sayısının düştüğü, koagülasyon faktörlerinde tüketim nedeniyle aPTT ve PT değerlerinin uzadığı ve hemorejiye meyilli olan sepsisten farklıdır [21]. Daha önce influenza pnömonilerinde gösterildiği gibi COVID-19 pnömonisinde de pulmoner emboli gelişimi için artmış bir

risk söz konusudur ve korunmuş kompliyansa rağmen belirgin hipoksemi izlenmesinin nedeni pulmoner damarlarda koagülumların varlığından kaynaklanmaktadır [21].

COVID-19 geçiren yetişkinlerde de en sık görülen hemostatik anormallikler arasında hafif trombositopeni [20,22] ve artmış D-Dimer, PT, INR, APTT bulunmaktadır ve bu parametreler artmış mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakım ünitesi kabulü ve ölüm riski ile ilişkilidir [20,23].

Koagülasyon değerlerinin bozulması ve D-Dimer artışı zaman zaman genel durumu iyi olmayan veya yatış gerektiren COVID-19 dışı diğer viral enfeksiyon hastalıklarında da karşımıza çıkmaktadır [24].

COVID-19 hastalığının pediatrik yaş grubunda, D-Dimer ve koagülasyon parametrelerinin diğer viral enfeksiyonlara kıyasla anlamlı farklılığı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca pediatrik yaş aralığında çeşitli ulusal ve uluslararası rehberlerde sık geçirilen hafif veya yatış gerektirmeyen viral enfeksiyonlar için koagülasyon ve D-Dimer testlerine rutinde bakılması önerilmemektedir.

Bu perspektiften yola çıkarak bu çalışmada Mart-Eylül 2020 arası Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Kliniğine başvuran 1ay-18yaş arası, COVID-19 ve diğer viral enfeksiyon geçiren çocuk hastalarda koagülopati, tam kan sayımı, anamnez/fizik muayene ve akciğer dinleme/görüntüleme bulgularının karşılaştırılması, COVID-19 enfeksiyonunda yetişkinlerde olduğu gibi koagülopati ve D-Dimer parametrelerinde anlamlı değişikliğin araştırılması, ayrıca ciddi diğer viral enfeksiyonlarda da inflamatuvar süreç ile birlikte tetiklenen koagülasyon kaskadı hakkında ve bunun enfeksiyonun şiddeti ve seyri ile olan ilişkisinin incelenmesi ve bu iki grubun verilerini karşılaştırarak anlamlı farklılıkların tespit edilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

SARS-COV-2

2.1. Etiyoloji

Koronavirüsler, *Nidovirales* takımı, *Coronaviridae* ailesi, *Coronavirinae* alt ailesi içerisinde yer almaktadır. Alt aile, içerisinde dört cins içermektedir ve bu cinsler latin harfleri ile ifade edilmektedirler: *Alfakoronavirüs*, *Betakoronavirüs*, *Gamakoronavirüs* ve *Deltakoronavirüs*. Sadece alfa ve betakoronavirüslerin, insanı enfekte ettiği bilinmektedir. Koronavirüs ailesi, tek iplikçikli, pozitif polariteli, segmentsiz, zarflı pleomorfik RNA virüsleridir. Koronavirüsler en büyük pozitif polariteli RNA genomuna sahip boyutu 26 kb ila 32 kb arasında değişen virüs ailesidir [25]. Genomun büyük olması, virüsün replikasyon sırasında konak hücreye daha az bağımlı olmasına yol açmaktadır. Replikasyonu solunum sistemi ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşir. “Korona” terimi Latince taç anlamına gelmekte olup virüs, adını yapısında bulunan taç benzeri yapılardan almaktadır. Amfibiler, kuşlar ve memelilerde hastalık yaptıkları bilinmektedir [26]. Hem α - hem de β -CoV cinslerinin memelileri enfekte ettiği bilinmektedir; β -CoV’lerin neden olduğu son iki viral pnömoni salgını, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromudur (MERS). 2002 yılında, SARS-CoV’un patlak vermesi ilk olarak Çin’de bildirilmiş ve daha sonra dünya çapında hızla yayılarak % 11 ile yüzlerce ölümlü sonuçlanmıştır [27,28]. 2012 yılında, MERSCoV ilk olarak Suudi Arabistan’da ortaya çıkmış ve daha sonra (%37 fatalite) diğer ülkelere yayılmıştır [29,30]. COVID-19 hastalığına neden olan SARS CoV-2 de koronavirüs ailesinden olup filogenetik analizinde virüs; betakoronavirüsler ile benzer genoma sahiptir. Betakoronavirüsler de 5 altcins ve 3 kabileye bölünmekte olup, 2019-nCoV Sarbecovirüs altcinsi ve kabile 2 içerisinde yer almaktadır. İnsanı enfekte ettiği bilinen koronavirüs ailesi üyeleri Tablo-2.1’de listelenmiştir. Önceki koronavirüslerin

ölüm oranları daha yüksektir, yeni karşılaştığımız koronavirüsün ölüm oranı ise % 3-4 olarak tahmin edilmektedir [31].

Tablo2.1: İnsanı enfekte ettiği bilinen Korona virüs ailesi üyeleri

Virüs	Cins	Konak	Semptom
İnsan CoV-229E	<i>Alfakoronavirüs</i>	İnsan	Hafif solunum yolu enfeksiyonu
İnsan CoV -NL63	<i>Alfakoronavirüs</i>	İnsan	Hafif solunum yolu enfeksiyonu
İnsan CoV-HKU1	<i>Betakoronavirüs</i>	İnsan	Pnömoni
İnsan CoV-OC43	<i>Betakoronavirüs</i>	İnsan	Hafif solunum yolu enfeksiyonu
SARS-CoV	<i>Betakoronavirüs</i>	İnsan	Ciddi akut solunum sistemi sendromu
MERS-CoV Beta	<i>Betakoronavirüs</i>	İnsan	Ciddi akut solunum sistemi sendromu
SARS-CoV-2 (2019-nCoV)	<i>Betakoronavirüs</i>	İnsan	Ciddi akut solunum sistemi sendromu

2.2. Epidemiyoloji

Aralık 2019’da Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve Wuhan şehir sağlık otoriteleri Wuhan Şehrinde nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını bildirdiler. 7 Ocak 2020’de Çin Hastalık ve Kontrol Merkezi, hastaların alt solunum yolu örneklerinden yeni bir koronavirüs tespit etti ve 11 Ocak’ta bunun genomik bir sekans gösterdiğini açıkladı. Bu yeni koronavirüs daha sonra şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2019’da tanımlanan SARS-CoV-2’nin neden olduğu bu enfeksiyonu COVID-19 olarak adlandırdı [32,33].

Bu hastalığın insandan insana bulaştığı, özellikle yetişkinlerin COVID-19’a duyarlı olduğu ve hastalığın ciddiyetinin yaşla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık vb. komorbiditesi olan kişilerde hastalığın daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. Chen ve ark’nın, aynı hastanede COVID-19 teşhisiyle yatan 99 hastayı incelediği çalışmada, yaşlı erkeklerin enfekte olma olasılığının daha yüksek olduğunu ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) hızla girdiklerini ve bu durumun da hayatlarını tehdit edici bir durum yarattığını göstermişlerdir [34]. Komorbiditelerin meta-analizinin yapıldığı bir çalışmada hastaların yaklaşık % 17’sinde hipertansiyonun, % 8’inde diyabet, % 5’inde kardiyovasküler hastalıklar ve % 2’sinde solunum sistemi hastalığının olduğu gösterilmiştir [35].

Birçok solunum yolu virüsü mevsimsel özellik gösterir, bunlardan en iyi bilineni influenzadır. Bazı bilim adamları COVID-19'un mevsimsel bir özellik gösterebileceğini ve havaların ısınmasıyla azalacağını düşünürken, bazı bilim adamları bu virüsün influenza virusüne benzemediğini ve mevsimden etkilenmeyeceğini düşünmekte, hastalığın sıcak bölgelerde de görülmesini destekleyici bir kanıt olarak sunmaktadırlar. Bu virüsün mevsimsel bir özellik gösterebileceğini söylemek için yeterli kanıt yoktur [36].

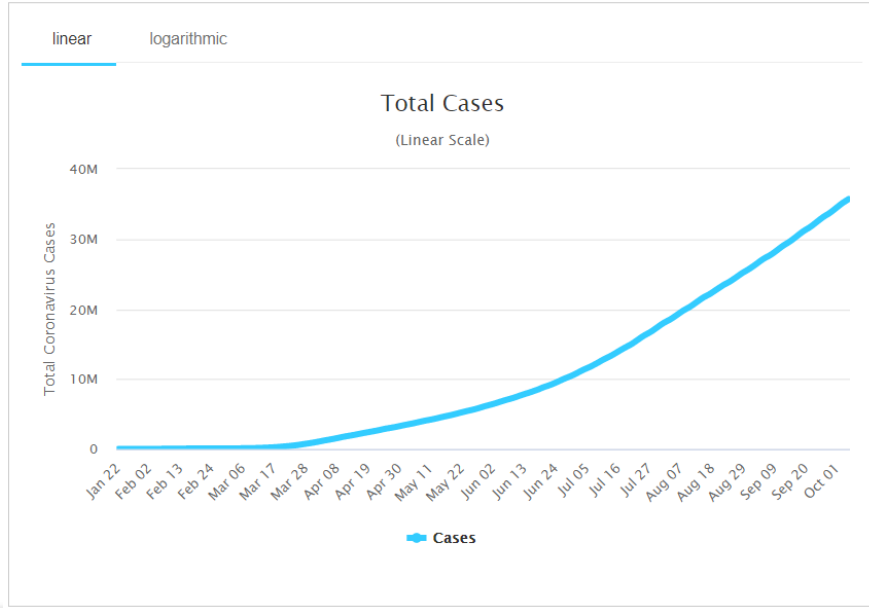
Yapılan birçok çalışmada COVID-19'un bulaştırıcılık katsayısı (R_0) 2.2 olarak tahmin edilmiştir, bu da ortalama olarak her hastanın 2.2 kişiye enfeksiyon yaydığı anlamına gelmektedir.

Genel olarak, bir salgın, R_0 1'den büyük olduğu sürece artacaktır ve kontrol önlemleri R_0 değerini 1'den daha az yapmayı amaçlamaktadır [33,35].

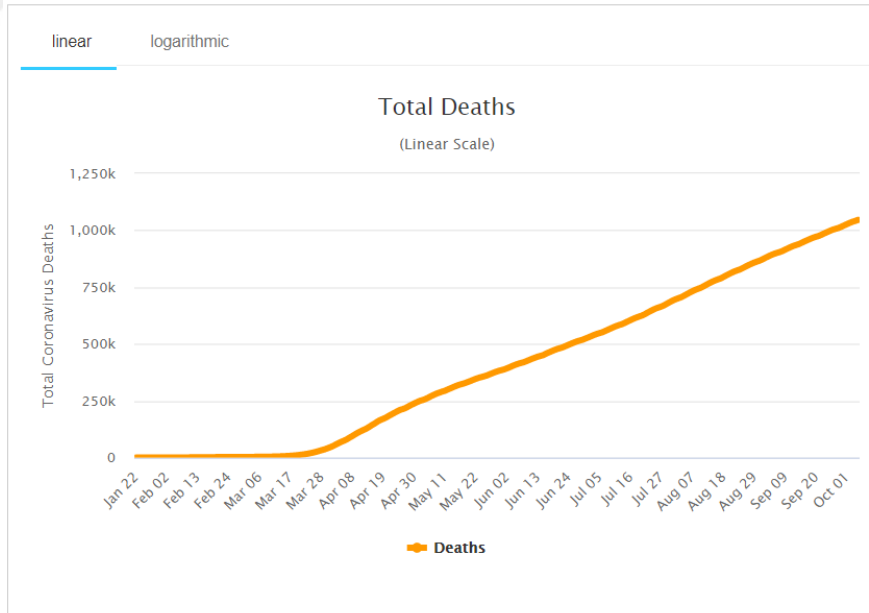
2.2.1. Dünyada ve Türkiyede durum

Dünya Sağlık Örgütü 30 Ocak 2020'de COVID-19 hastalığını uluslararası öneme sahip Halk Sağlığı Acil Durumu olarak, 11 Mart 2020'de ise pandemi olarak ilan etti. Koronavirüse karşı mücadelede koronavirüsün çok bulaştırıcı olması ve hastalıktan korunmada en önemli strateji olan aşının henüz olmaması nedeniyle diğer önlemlerin çok hızlı ve en etkili biçimde uygulanması ön plana çıkmaktadır.

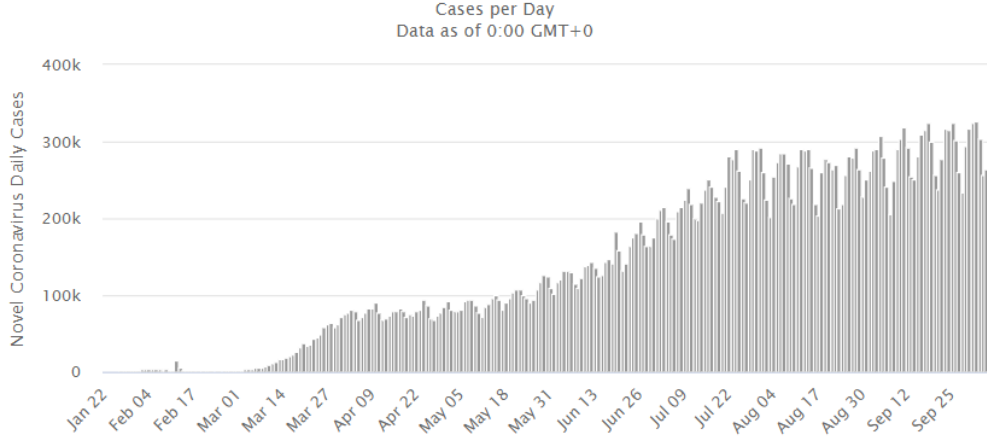
Eylül 2020'e kadar hasta ve ölüm sayıları ile ilgili dünya ve Türkiye istatistikleri Şekil-2.1-6 ve Tablo-2.2' de verilmiştir. Bir ülkede mevcut nüfus içinde kaç vaka oldu, kaç kişi hayatını kaybetti gibi verilerin salgın sonrasında daha net değerlendirilmesi gerekir.



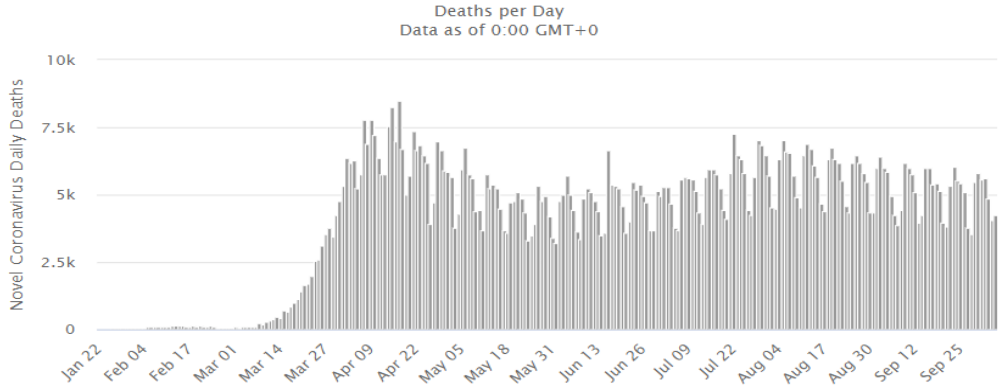
Şekil-2.1: Dünyada toplam vaka sayısı.



Şekil-2.2 : Dünyada toplam ölü sayısı.



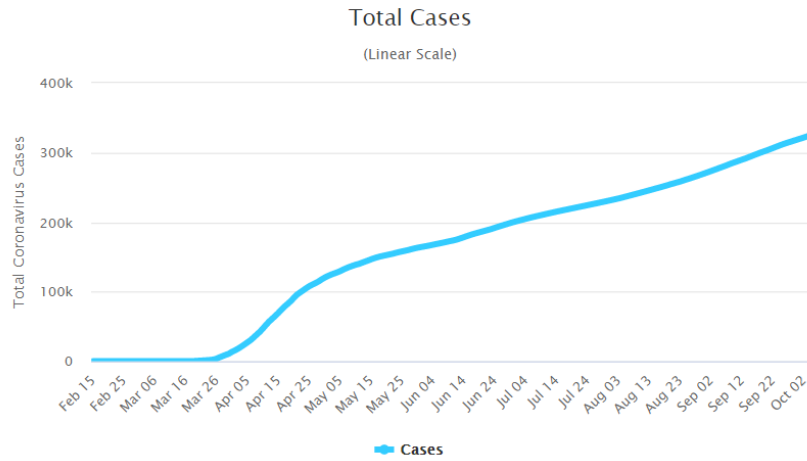
Şekil-2.3 : Dünyada günlük vaka sayısı.



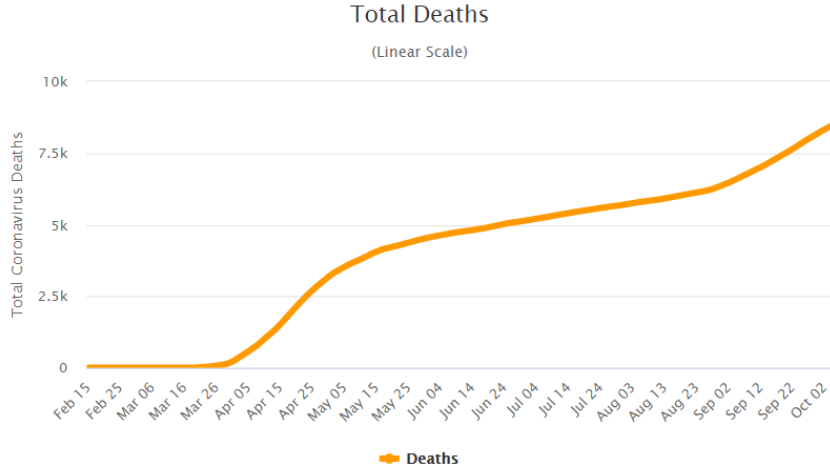
Şekil-2.4 : Dünyada günlük ölü sayısı.

Tablo-2.2: Eylül 2020'e kadar ilk 10 ülke sıralaması.

Ülke	Vaka sayısı	Ölü sayısı
Amerika birleşik devletleri (ABD)	7,679,908	215,039
Hindistan	6,687,247	103,629
Brezilya	4,940,499	146,773
Rusya	1,237,504	21,663
Kolombiya	862,158	26,844
İspanya	852,838	32,225
Peru	829,999	32,834
Arjantin	809,728	21,468
Meksika	789,780	81,877
Güney afrika	682,215	17,016



Şekil-2.5: Türkiyede toplam vaka sayısı.



Şekil-2.6: Türkiye'de toplam ölü sayısı.

2.2.2. Kontrol-korunma stratejileri

Salgının kontrolünde iki strateji önerilmektedir. Birisi baskılama (suppression) diğeri de azaltma (mitigation) stratejisidir. Baskılama stratejisinde virusün bulaştırıcılık katsayısını (R_0) 1'in altına düşürmek ve böylece vaka sayısını veya insandan insana geçişini azaltmak amaçlanır. Hastalık insandan insana damlacık yoluyla ve enfeksiyon ajanıyla kirlenmiş objelerden eller aracılığıyla alınarak ağza buruna ve göze temas ile bulaştığı için insanlar arasında fiziksel mesafenin oluşturulması ve ellerin yıkanması en önemli korunma yoludur [37].

Dünya Sağlık Örgütü, hasta kişilerin ve şüpheli kişilerin maske takmasını önermektedir. Ancak hastalığın belirtisiz seyretmesi de mümkün olduğundan, sosyal mesafeye uymanın yanında, dış ortamlarda ve özellikle kapalı ortamlarda maske takma uygulaması tüm ülkelerde yaygınlaşmaktadır. Ülkemizde de dış ortamda özellikle market, eczane, sağlık kuruluşu, toplu ulaşım araçları gibi yerlerde herkesin maske takması zorunlu hale getirilmiştir [38,39].

Bulaşma yoluna karşı alınacak önlemler içinde el yıkama önem göstermektedir. Elimize bulaşmış olan virüslerin etkisizleştirilmesi için 20 saniye boyunca sabun ve suyla yıkanmalıdır. Eğer su ve sabun yoksa alkol ve dezenfektanlarla el temizliği yapılabilir. Özellikle halka açık alanlarda bulunulduğunda veya başka insanlarla temas kurulduğunda el yıkamak çok önemlidir. Su ve sabuna ulaşılamayan durumlarda, en

az %60 alkol içeren el dezenfektanlarının kullanımı önerilir. Olabildiğince eller burun, ağız ve gözlere dokundurulmamalıdır. Öksürük, hapşırırken ağzın mendil ile kapatılması ve mendilin çöpe atılması, mendil olmayan durumlarda dirsek içiyle kapatılması gereklidir. En önemli diğer korunma yollarından biri ise insanlarla sosyal mesafe koymaktır. Bu sosyal mesafenin 1-2 metre olması önerilmektedir. Sık kullanılan kapı kolları, aydınlatma düğmeleri gibi yüzeylerin temizlenmesi ve ev, iş yeri gibi kapalı alanların sık sık havalandırılması de önerilmektedir [38,39].

2.3. Viroloji

2.3.1. Genom yapısı ve replikasyon

Koronavirüs 65–125 nm çapında olup, pozitif polariteli olduğu için genom, direkt olarak kalıp olarak kullanılır ve çeşitli yapısal olmayan ve yapısal proteinler kodlanır. Öncelikle genomik RNA kalıp olarak kullanılıp poliprotein 1a/1ab translasyonu gerçekleşir ki, buradan replikasyon-transkripsiyon kompleksini (RTK) oluşturmak üzere yapısal olmayan proteinler (nsps) kodlanır. Daha sonra, iç içe geçmiş (nested) bir dizi subgenomik RNA (sgRNA), RTK tarafından aralıklı transkripsiyon tarzında sentezlenir [40,41,42]. Transkripsiyonun sona ermesi ve yapısal proteinlerin kodlanacağı RNA eldesi, açık okuma çerçeveleri (open reading frame-ORF) arasına yerleşmiş olan transkripsiyon düzenleyici sekanslardan sağlanır. Bu negatif iplikçikli sgRNA'lar, subgenomik mRNA'ların üretimi için kalıp işlev görür. Tipik bir koronavirüsün genomu ve subgenomları en az altı ORF içerir. İlk ORFlar (ORF1a/b), tüm genom uzunluğunun yaklaşık olarak üçte ikisini oluşturur ve 16 adet yapısal olmayan protein kodlar (nsp 1-16), ancak bu durum gamakoronavirüsler için farklıdır, bu grupta nsp-1 bulunmamaktadır [40,42,43].

ORF1a ve ORF1b arasında görülen bir nükleotidlik çerçeve kayması iki polipeptit üretimi ile sonuçlanmaktadır: pp1a ve pp1ab. Bu polipeptitler; virüsün kodladığı kimotripsin benzeri proteaz (3CLpro) veya ana proteaz (Mpro) ve bir veya iki proteaz ile işlenerek 16 adet yapısal olmayan protein oluşur [42,43].

Genomun kalan üçte birini oluşturan diğer ORF bölgelerinden, en az dört adet yapısal protein kodlanır: spike-çıkıntı (S), membran (M), envelope-zarf(E) ve nükleokapsit (N) proteinleri. Farklı koronavirüslerde bu ana yapısal proteinlerin yanı sıra, o virüse özgü, HE proteini, 3a/b proteini, 4a/b proteini gibi yapısal ve aksesuar proteinler kodlanır [41-44].

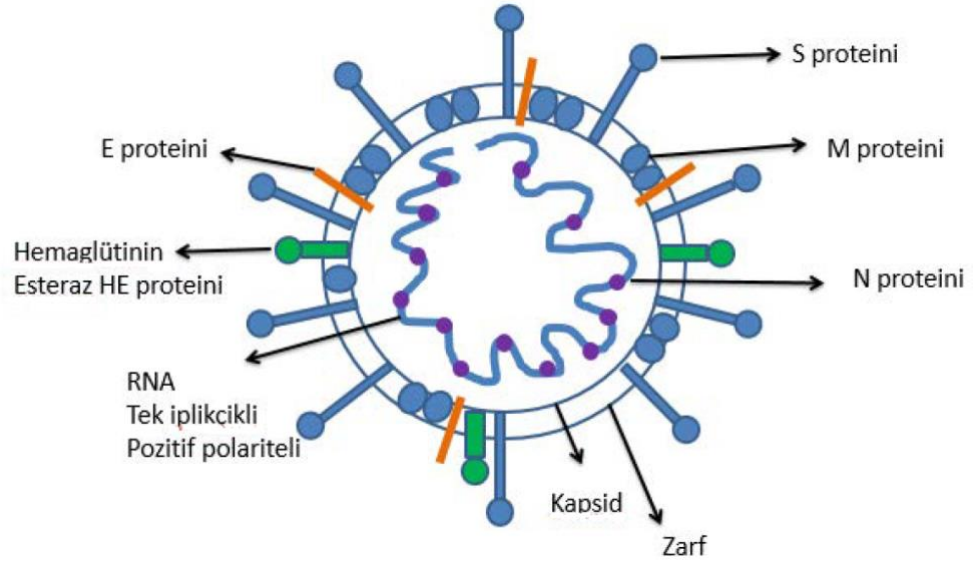
Farklı koronavirüslerin genom sekansları incelendiği zaman, yapısal olmayan proteinleri kodlayan bölgeler arası %58, yapısal proteinleri kodlayan bölgeler arası %43 ve tüm genom düzeyinde ise %54 oranında benzerlik (identitiy) bulunmaktadır. Bu oranlar; yapısal olmayan proteinlerin daha fazla korunduğunu, yapısal proteinlerin ise yeni konaklara adaptasyon konusunda daha çeşitli olduğunu düşündürmektedir [42,43,44].

Genel bilgiler ışığında RNA virüslerinin replikasyonunda mutasyon oranları DNA virüslerinden çok daha yüksek olduğundan, RNA virüslerinin genom büyüklüğü genellikle 10 kb'den daha azdır. Ancak koronavirüs genomu, RNA virüsleri içerisinde en büyük genoma sahiptir ve uzunluğu 30 kb'dır. Genomun büyüklüğünün devamlılığının sağlanması; replikasyon-transkripsiyon kompleksinin (RTK) özel özellikleri ile ilişkilendirilmektedir [42,43,44].

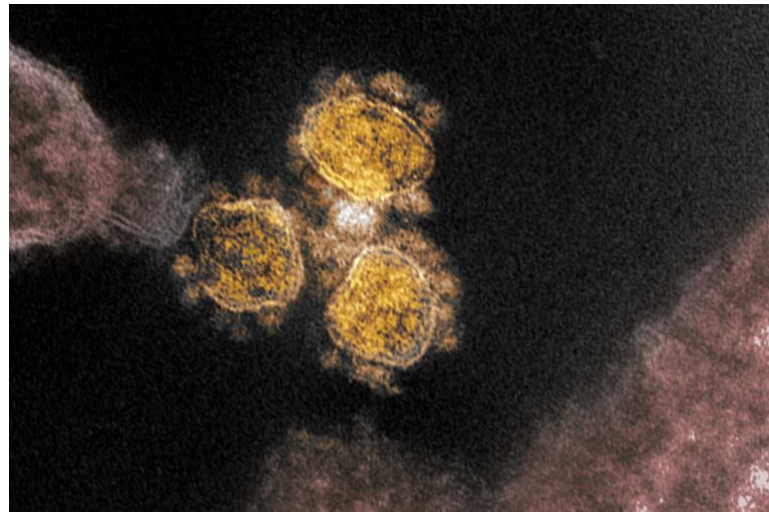
Yapılan dizi analizi sonuçları, 2019 nCoV'nin tipik bir koronavirüs genom yapısına sahip olduğunu ve Yarasa-SARS benzeri (SL) -ZC45, Yarasa-SL ZXC21, SARS-CoV ve MERS-CoV içeren betacoronavirüs kümesine ait olduğunu göstermektedir [41]. Koronavirüslerin filogenetik ağaç incelemesinde virüsün Yarasa-SARS benzeri (SL)-ZC45, Yarasa-SL ZXC21 ile daha yakın ilişkili olduğu ancak SARS-CoV ile daha az ilişkili olduğu belirlenmiştir [41,42]. Koronavirüslerin doğal konağı yarasalardır ve gelişimleri yarasalarda şekillenir. Aslında insanlardaki koronavirüslerinin çoğunun yarasa rezervuarlardan türediği kabul edilmektedir. Çeşitli araştırma grupları tarafından SARS-CoV-2 ve subgenus Sarbecovirus'a ait olan yarasa betacoronavirusunun genetik benzerliği doğrulamıştır. Çin'in Yunnan eyaletinde toplanan yarasa SARS-ilişkili koronavirüslerin (SARSr-CoV; RaTG13) dizileri ile yeni virüsün tüm dizisi arasında %96,2 oranında benzerlik varken, SARS-CoV (yaklaşık %79) veya MERS-CoV (yaklaşık %50) genomları ile bu derece bir benzerlik bulunmamıştır [45].

2.3.2. Yapısal ve yapısal olmayan proteinler

Mevcut proteinlerin işlevleri daha önceden bilinen koronavirüslerin proteinleri temel alınarak açıklanmaktadır. Yapısal olmayan proteinlerin çoğunun viral replikasyondaki görevi tanımlanmış olmakla birlikte bazılarının görevi hala tam olarak açıklanamamıştır. Dört yapısal protein, viriyonun bir araya getirilmesi ve koronavirüs enfeksiyon patogenezinde ve ilaç geliştirilmesi için hedef olabilmeleri açısından önemli yere sahiptir [42,43,44]. Koronavirüsün şematik ve elektron mikroskopi görünümü Şekil-2.7-8’ de verilmiştir. Yapısal olmayan ve yapısal proteinlerin işlevleri Tablo-2.3-4’de belirtilmiştir [41-44].



Şekil-2.7: Koronavirüsün şematik görünümü.



Şekil-2.8: SARS-CoV-2 renklendirilmiş elektron mikroskopi görüntüsü

Kaynak: <https://healthpolicy-watch.new>

Tablo-2.3: Yapısal olmayan proteinlerin işlevleri.

Yapısal Olmayan Protein (nonstructural protein-nsp)	Görev
nsp1	Hücresel mRNA degradasyonu, IFN sinyalinin inhibisyonu
nsp2	Bilinmiyor
nsp3	Konağın doğal bağışıklık sisteminin baskılanması, sitokin ekspresyonunun artışı
nsp4	Membranda vezikül oluşumu
nsp5	IFN sinyalizasyonunun inhibisyonu
nsp6	Otofagozom büyümesinin sınırlanması
nsp7	nsp8 ve nsp12 ile kofaktör
nsp8	nsp7 ve nsp12 ile kofaktör
nsp9	Dimerizasyon ve RNA bağlanması
nsp10	nsp14 ve nsp16 için destek proteini
nsp11	Bilinmiyor
nsp12	RNA bağımlı RNA polimeraz
nsp13	RNA helikaz, 5'trifosfataz
nsp14	Ekzoribonükleaz, N7metiltransferaz
nsp15	Endoribonükleaz
nsp16	2'-O-MTase; MDA5 tanınmasından kaçmak, Doğal bağışıklığın olumsuz yönde etkilenmesi

Tablo-2.4: Yapısal proteinlerin işlevleri.

Yapısal Protein	Görev
S proteini	Konak hücrede reseptöre bağlanma Membran füzyonu Konak hücre tropizminin belirlenmesi ACE2 reseptörüne bağlanması
M proteini	Viriyonun şekillenmesi Virüs salınımı Nükleokapsit proteininin stabilizasyonu Nükleokapsit-RNA kompleksi oluşumu ve devamının sağlanması IFN-beta yolağının aktivasyonu
E proteini	Viral parçaların biraraya getirilmesi Virüs salınımı
N proteini	Viriyonun şekillenmesi Virüs salınımı IFN antagonisti
Hemaglutinin Esteraz proteini	Sialik asit içeren reseptörlere tutunma

S proteini; virüs yüzeyinde, viral zarfın üzerinde çıkıntılar şeklinde olup, reseptöre bağlanma ve membran füzyonu ile virüsün konak hücreye tutunmasını sağlamaktadır. Konak hücre tropizmini belirleyen önemli viral proteindir. S proteininin S1 ve S2 ilmekleri vardır, temel olarak S1 proteini konak hücre reseptörüne bağlanmasından, S2 proteini ise membran füzyonundan sorumludur. 2019-nCoV'ün S2 proteini yarasas-SL-CoVZC45 ve yarasas-SLCoVZXC21 ile %93 oranında benzerlik göstermektedir. S1 proteininde ise bu benzerlik yaklaşık olarak %68 oranındadır. S1 ilmeğinin hem N hem C terminal kısmı konak hücre reseptörüne bağlanabilir. 2019-nCoV ve SARS-CoV, farklı kabileler içerisinde yer almasına rağmen her iki virüs de S1 proteini içerisinde 50 adet korunmuş proteine sahiptir [44]. Bu sonuç; yeni koronavirüsün de SARS-CoV da olduğu gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE 2) reseptör olarak kullanabileceğini mümkün kılmıştır [43,44].

M proteini; N protein ile birlikte virüs oluşumu ve salınımda çok önemli rolü olan zarf proteinleridir. Üç adet transmembran bölümü vardır ve viriyonları (Viriyon=tam virus partikülü) şekillendirir, membran kavsini arttırır ve nükleokapsite bağlanır. Nükleokapsit proteininin stabilizasyonunu sağlar. Böylece nükleokapsit-RNA kompleksinin oluşumu ve devamını sağlar. Viral hücre içi dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. Konak hücrenin virüs tarafından duyarlı hale gelmesinde bu protein önemlidir, Toll-like reseptör bağımlı mekanizma ile Interferon beta (IFN-beta) yolğunun aktive edilmesini sağlar [43,44].

E proteini; viral parçaların bir araya getirilmesi (assembly), virüs salınımı ve patogeneizde rol oynar. Patogeneizdeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte E proteinlerinin oligomerizasyonu, iyon kanalı oluşumuna sebep olur. Bu protein, hücre içerisinde diğer proteinlerle etkileşerek protein aktivasyonu yapar. E proteini, virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında rol oynayan önemli bir virülans faktörüdür. Virüste E protein yok ise konakta viral yükün daha düşük olduğu tespit edilmiştir [42,43,44].

N proteini; M protein ile birlikte virüs oluşumu ve salınımda çok önemli rolü olan zarf proteinleridir. Viral genomu farklı mekanizmalar yoluyla bağlayabilen iki alan

içerir. Bu protein, genomun RTK'ya bağlanmasına yardımcı olmak için nsp3 proteinine bağlanır ve viriyon oluşumuna katkıda bulunur. Viral RNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynar. N proteini ayrıca, interferon antagonisti olarak davranır, böylece virüsün immün sistem tarafından yok edilmeye çalışılması da inhibe edilmiş olur [43,44].

Hemaglütinin Esteraz Proteini; zarf üzerinde bulunur, Daha spesifik olarak beta koronavirüslerde bulunan bir proteindir. Sialik asit içeren reseptörlere virüsün tutunmasını sağlar [44].

2.3.3. Reseptör ve Bağlanma ünitesi

SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile aynı reseptörü yani anjiyotensin dönüştürücü enzim II (ACE2)'yi kullandığı doğrulanmıştır. Hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2, ACE2'ye spike proteinlerinin reseptöre bağlanan bölgesi (RBB) aracılığı ile tutunarak membran füzyonunu başlatırlar ve böylece insan hücrelerine girerler. RBB'deki altı adet önemli aminoasit (AA) rezidüsünün beşi, SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'da farklı olarak bulunmuştur. Bu bölgenin üç boyutlu olarak yapısı incelendiğinde SARS-CoV-2'nin çıkıntısının ACE2'ye bağlanma eğiliminin SARS-CoV'dan daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu altı önemli AA, GD Pangolin-CoV ve SARS-CoV-2'de aynıdır. SARS-CoV-2 ve RaTG13 genomları daha benzer olmasına rağmen altı fonksiyonel bölgenin sadece biri, iki virüs arasında benzer olarak bulunmuştur. SARS-CoV-2 spike proteinin RBB'sinin pangolinlerde yeni ortaya çıkan rekombinasyonlar nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Bu proteinde çok eski rekombinasyon olayları tanımlanmış olmakla birlikte SARS-CoV-2'deki ve GD Pangolin-CoV'daki benzer fonksiyonel bölgelerin aslında rastlantısal çakışan gelişim sonucu meydana gelmesi muhtemel görünmektedir [43,47].

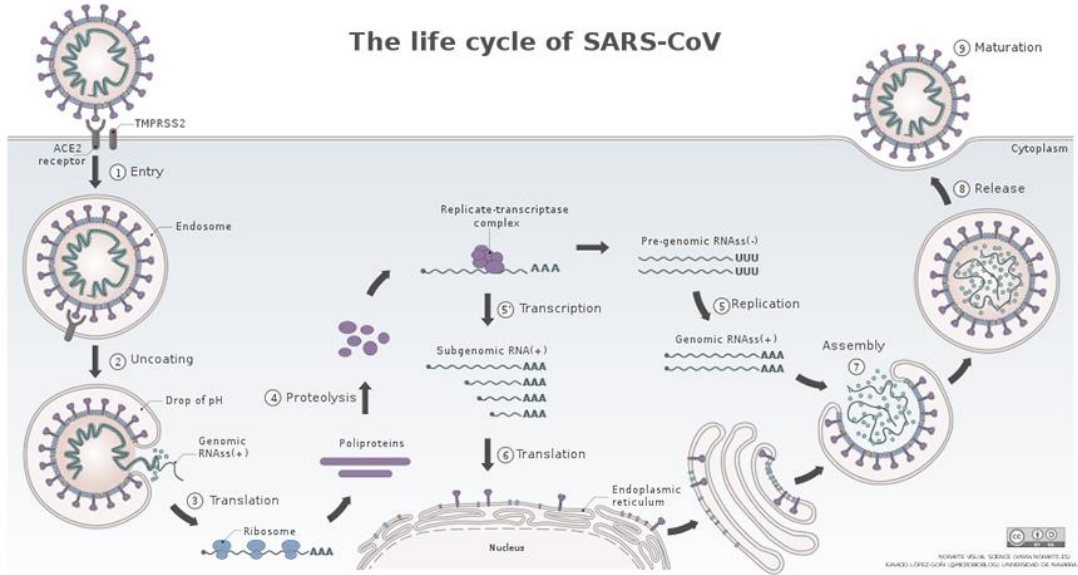
SARS-CoV-2 RBB'deki AA rezidüleri, GD Pangolin-CoV'da yeni ortaya çıkan bir rekombinasyon sonucunda kazanıldıysa, bu bölgenin nükleotid dizisinin iki virüs arasında neredeyse aynı olması beklenir. Yapılan benzerlik yerine koyma oranı (u)

hesaplamalarına göre bu rekombinasyonun yaklaşık 19.8-55.4 yıl önce olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2'nin Pangolin-CoV'dan çok yakın bir zamanda meydana gelmiş bir rekombinasyon sonucunda geliştiği düşüncesi çok olası değildir. Başka bir düşünceye göre spike'daki yüksek mutasyon oranı ile güçlü bir doğal seçilmenin birlikte meydana gelmesi ile iki virüs arasında benzer fonksiyonel AA rezidülerinin oluşmuş olması daha muhtemeldir. Bu bölgeler SARS-CoV-2 ve GD Pangolin-CoV'da korunmuş olmasına rağmen, RaTG13 kökeni SARSCoV-2'den farklılaştıktan sonra, RaTG13 kökenindeki rezidüer mutasyonlarla değişmiş olabilir. Özet olarak, önemli AA bölgelerinin SARS-CoV-2 ve GD Pangolin-CoV arasındaki benzer bölgeleri, rekombinasyon nedeniyle olmasa da doğal seleksiyon ve rastgele mutasyonlar sayesinde meydana gelmiş görünmektedir [46,47].

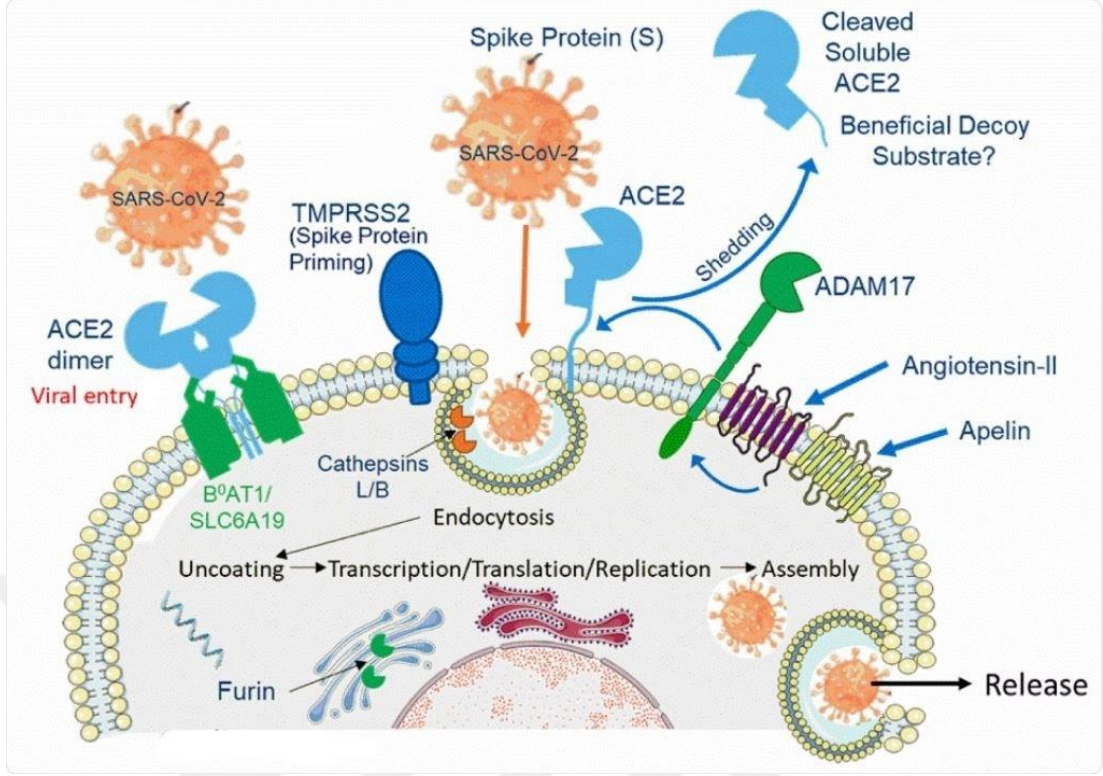
SARS-CoV2 virüsleri arasında rekombinasyon olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır. L (Lösin) ve S (Serin) tipleri birbiriyle sıkı bağı olan tek nukleotid polimorfizmi (SNP)'ne dayanarak tanımlanmıştır. SARS-CoV2 virüslerinin iki major tipi söz konusudur; ana tip olan L tipi yaklaşık %70 ve minör tip olan S tipi ise %30 oranında bulunmaktadır. L tipi daha sık görülmekle birlikte aslında S tipi SARSCoV-2'nin ata versiyonudur. L tipi S tipinden köken almaktadır ve daha sık görülmektedir. Bu da L tipinin, S tipine göre daha yüksek bir yayılım oranı olduğunu göstermektedir. Mutasyonel yük analiz çalışmalarına göre, L tipi, S tipinden daha fazla sayıda türemiş mutasyonlara sahiptir. L tipi yeni gelişmesine rağmen daha hızlı yayılır ve insanlarda daha hızlı replike olur. Bu da L tipinde, S tipine göre daha fazla mutasyonun birikmesine neden olur. Yani L tipi daha hızlı yayılma/replikasyon oranlarına sahiptir. Tang ve ark.'nın (2020) çalışmasına göre Çin'de Wuhan'da ve Wuhan dışı bölgelerde L tipi daha fazla oranda bulunmakla birlikte Wuhan'da da Wuhan dışı bölgelere göre daha sıktır [15]. Ayrıca 7 Ocak 2020'den önce, 7 Ocak'tan sonrasına göre yine L tipi daha çok görülmüştür. Yani L tipi 7 Ocak 2020'den sonra azalmıştır. L tipinin göreceli sıklığı S tipine göre çokken, Wuhan dışı bölgelerde ve 7 Ocak'tan sonra azalmasının nedeni muhtemelen Ocak 2020'den beri Çin'deki merkezi ve yerel hükümetlerin hızlıca kapsamlı kontrol önlemleri almış olmalarıdır. Bu çabalar sonucunda L tipi ağır seçici bir baskılanmaya maruz kalmış ve bu da L tipinin daha hızlı yayılmasına neden olmuştur. Diğer taraftan S tipi daha zayıf olarak seçici baskılanmıştır ve SARS-CoV-2 virüsleri arasında artmıştır. L tipinin S tipinden nasıl geliştiği şu anda belirsizdir.

Bazı hastalarda SARS-CoV-2 ile ilgili heteroplazmiye rastlanmıştır. Yani bazı hastaların hem L hem de S tipi ile enfekte olduklarına düşündüren yeni mutasyonlar bulunmuştur. ABD vatandaşı bir hastada L ve S tiplerinin bir arada bulunmasının sebebinin Wuhan ziyareti sırasında birden fazla kere enfekte olması nedeniyle olabileceği de düşünülmektedir [47].

Virüsün hücre içine girmesi için ACE2 reseptörüne bağlanmanın yanısıra virüsün S proteinlerinin S1/S2 ve S2' yarı bölgesinin transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) proteaz reseptörü tarafından hazırlanması (priming) ve ayrışması gerekir. Bu adım virüs-konak hücre füzyonu ve virüsün hücreye girişi için zorunludur [48]. trypsin/catepsin G ve/veya ADAM17 gibi ektodomain proteazları ile TMPRSS2'in endodomain bölgedeki virüsün S proteini üzerinde proteolitik/aktifleştirici etkisi virüsün konak hücreye girmesinde kolaylaştırıcı rol oynamaktadır. Şekil-2.9-10 da SARS-CoV2 virüsünün hayat döngüsü şematize edilmiştir [49,50].



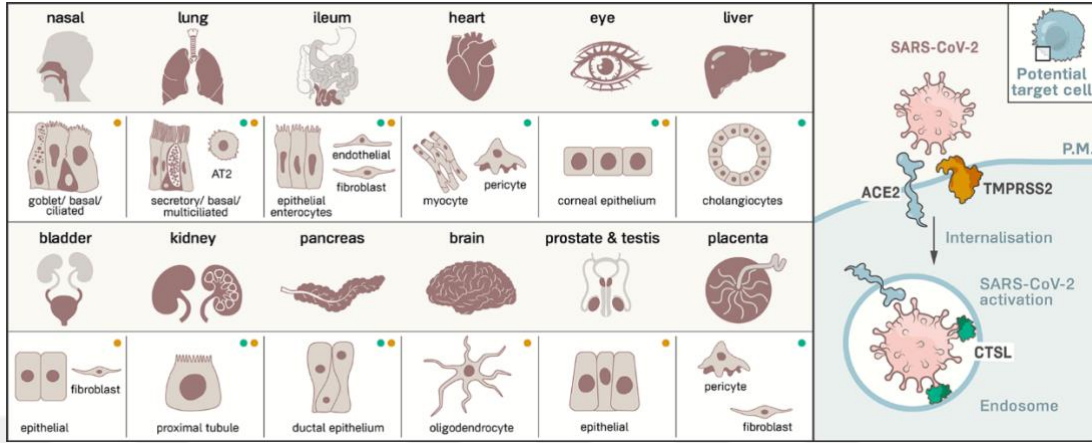
Şekil-2.9: Koronavirüsünün hayat döngüsü.



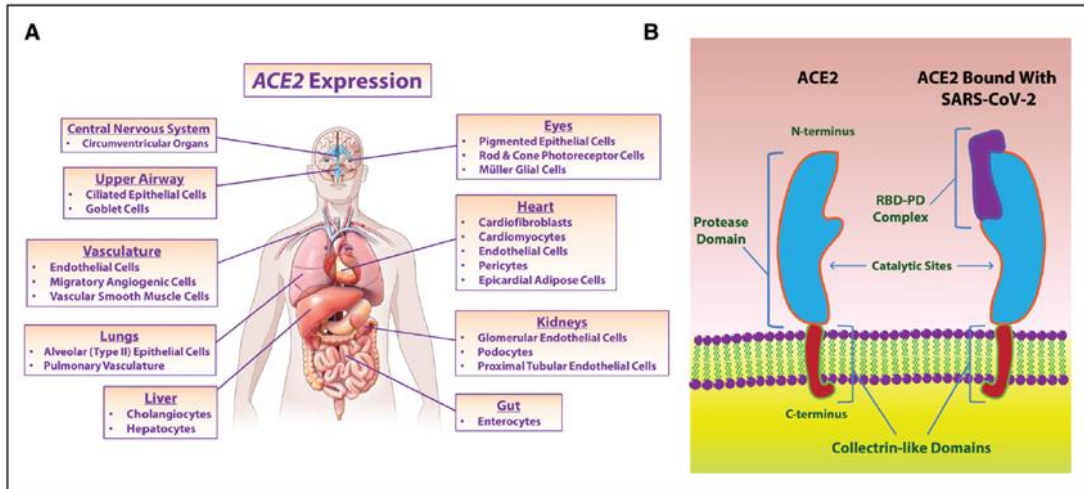
Şekil-2.10: ACE2,TMPRSS2,Catepsin L/B, ADAM17 konak hücreye girişindeki rolü

ACE2 ve TMPRSS2 enzimini bulunduran hücrelerimiz oldukça sınırlı bir alanda dağılım gösteriyor. Bu hücreler temel olarak solunum ve gastrointestinal sistemimize ait özelleşmiş hücre gruplarından oluşmaktadır. Temel görevi mukus salgılamak olan ve solunum sistemimizin büyük çoğunluğuna yerleşmiş Goblet hücreleri; akciğerlerde bulunan ve sürfaktan gibi önemli bir salgıdan sorumlu tip-2 pnömosit hücreleri; ince bağırsaklarda bulunan ve besin emiliminden sorumlu enterosit hücrelerinin özel bir alt grubu, ACE2 ve TMPRSS2 enzimini birlikte bulundurarak virüsün konaklayabileceği en muhtemel ve duyarlı hücre grupları olarak sıralanmaktadır [49].Catepsin L/B (CTSL/CTSB) ikinci aşama olan endozomal füzyonu yolağında önemli görev üstlenmektedir. S protein CTSL tarafından füsogenetik olarak aktifleşmiş olup, bu şekilde virüs-endozomal membran füzyonu gerçekleşmiş oluyor. Bu aşamanın önemini CTSL inhibitorlerinin fare modellerinde konak hücrenin virüs tarafından enfekte edilmesinin engellemesi ortaya koymuştur [50]. Bu reseptörleri en sık bulunduran organ ve dokular Şekil-2.11-12’de gösterilmiştir. Bu Şekilde COVID-19 hastalığında en sık tutulan organlar ve olası semptom ve bulgular gösterilmiş olup hangi komorbidetelerin bu enfeksiyonda risk faktörü oluşturması bakımından önemli ipuçlar içermektedir. Akciğer, ince bağırsak, kornea, böbrek proksimal tubulleri ve

pancreas ductal epiteli hücreleri ACE2-TMPRSS2 yanısıra CTSL proteini geninin eksprese eden dokular, dolayısı ile en fazla etkilenen organlardır [51,52,53].



Şekil-2.11 : ACE2 reseptörü bulunan başlıca dokular. sarı nokta: ACE2 + TMPRSS2 bulunan doku. Yeşil noka: ACE2 + CTSL bulunan dokular



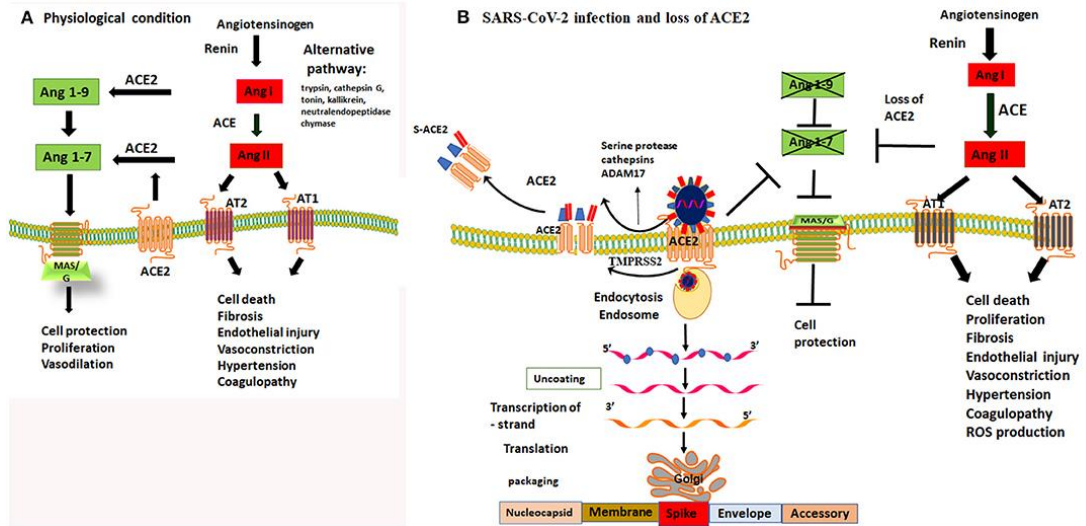
Şekil-2.12: A: ACE2 reseptörü bulunan başlıca organlar B: ACE-2 reseptörünün şematik görünümü

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron (RAAS) sisteminin temel görevi vasküler fonksiyonların homeostazını sağlamaktır. ACE enzimi, anjiyotensin I hormonunu vazokonstriktör anjiyotensin II'ye ayırır. Ang-II'in sistemik hipertansiyon, adrenal korteksten aldosteronun salınımı ve vazokonstriksiyona ek olarak ayrıca bağımsız olarak damar duvarı ve endotel hücreleri üzerinde çeşitli direk proaterosklerotik etkileri mevcut. Anormal uyarılmış RAAS ve Ang-II'in atherosklerotik hastalıklara

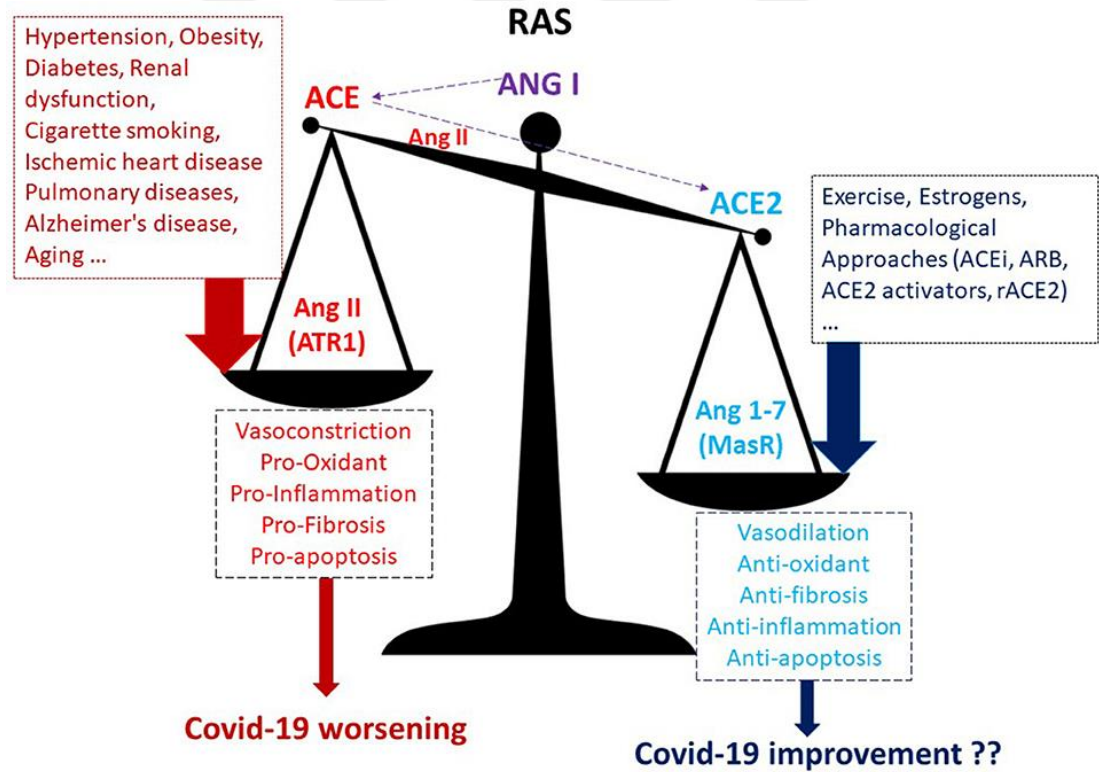
yol açtığı bilinmektedir. Ang-II inflamasyon, endotel disfonksiyonu, oksidatif distresi, vasküler düz kas hücresi uyarılması, migrasyonu ve profelirasyonu ve trombozu tetiklemektedir. ACE2 ise sistemin dengeleyici mekanizması olarak etki gösterir, ACE2, sırayla karboksil terminal amino asit olan fenilalanini anjiyotensin II'den ayırır ve dolaşımdaki Ang-II leri vazodilatör anjiyotensine (Ang 1-7) hidrolize eder. Ang 1-7 bu etkileri G proteine eşleşmiş-MAS reseptör (MAS/G-R) üzerinden gerçekleştirir [53].

ACE ve Ang-II'nin aksine, ACE2 nin ana ürünü Ang (1-7), anti-inflamatuar, anti-oksidan, vazodilatör, anti-fibrotik ve antitrombotik etkilere sahip. Ang-II ve Ang 1-7 arasındaki denge hipertansiyon gibi vasküler hastalıklara ilerlemede kritik rol oynamaktadır. Aterosklerotik plak ve diyabet gibi diğer preaterosklerotik durumlarda ACE2 ekspresyonu azaldığı gösterilmiştir [54,55]. ACE inhibitörü ve Ang-II reseptör blokleri gibi RAAS sistemi üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçların ACE reseptörünü dolayısı ile Ang-II üzerinde inhibe edici etkisi vardır. Bu ilaçların ACE2 reseptörünü etkilemediği ve bunun sonucu olarak dolaşımdaki Ang (1-7) artışına neden olup, bu mekanizma ile patofizyolojisinde olduğu gibi hipertansiyonun tedaviye yanıtında da rol aldığı ortaya çıkmıştır [53-56]. ACE2 kalp kasında Ang-II metabolize ederek antifibrotik antihipertrofik etkisi vardır [55]. ACE2 böbreklerde ACE'nin glomerosklerotik etkilerini inhibe eder [55]. Diyabetik böbrekte ACE2 azalması sonucu albüminuri ve tubuler hasar ve inhibisyonun ilerlemesi sonucunda kalıcı böbrek hasarına yol açtığı bilinmektedir. [55].

Hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı, renal disfonksiyon, iskemik kalp hastalığı, akciğer hastalıkları, diyabet, alzheimer hastalığı ve yaşlanma, ACE2 reseptör sayısında azalma, ACE/ACE2 oranında artış ve muhtemel COVID-19 hastalığında, sayısı az olan ACE2 reseptörünün virüs tarafından devre dışı bırakılması, dolaşımdaki Ang-II artış ile dengenin tamamen kötü prognoza ve olası komplikasyon yönüne kaymasına sebep olmaktadır [50,51,55]. Ang-II upregülasyonu vazokonstriksiyon, trombofili, mikrotromboz, alveolar epitel hücre hasarı ve solunum yetmezliğine yol açmaktadır [50]. Şekil-2.13-14 bu denge mekanizmasının COVID-19 hastalığında nasıl etkilendiğini göstermektedir.



Şekil-2.13 : ACE2 reseptörlerin koruyucu fonksiyonunun kaybı ile Ang II ve Ang (1-7) disregilasyonu. (A) fizyolojik şartta ACE/ACE2 dengesi (B) SARS-CoV-2'in ACE2 bağlanmasından sonraki denge kaybı



Şekil-2.14: Çeşitli risk/olumlu faktörlerin varlığında COVID-19 seyri ve ACE/ACE2 dengesinin değişmesi

ACE2 reseptörleri bağılı buldukları endotel hücre membranlarından ADAM17 (A Disintegrin And Metalloproteinase 17)-aracılığı ile dökülme (shedding) yolu ile ektodomain bölgesindeki katalitik ve biyoaktivitesi korunmuş bir şekilde dolaşıma karışmaktadır [56]. 2014 yılındaki bir çalışmada dolaşımdaki ACE2 enzimi influenza A (H7N9) ya sekonder akut akciğer hasarına karşı koruduğu gösterildi [57]. Pediatrik yaş grubunda üst hava yollarında ACE2 reseptörleri sayısının yetişkinlere göre daha az olması enfekte olma olasılığını azaltmasının yanısıra alt solunum yolu, akciğer, diğer hedef organlar ve dolaşımdaki ACE2'nin göreceli yüksekliği bütün reseptörlerin devre dışı kalmasını engellemiş olup normal dengeleyici işlevini yerine getirmesini koruyarak enfeksiyonun şiddetini azaltmaktadır [58,59,60]. Yapılan fare çalışmalarında genetik değişikliği ile ACE2 reseptörünün eksprese eden genin devre dışı bırakılması sonucu, H5N1 enfeksiyonuna bağılı akciğer hasarı ve ARDS şiddeti artmıştır [57,58,60]. Başka bir çalışmada tek doz rekombinant insan ACE2 tedavisi pulmoner arter hipertansiyonun prelinik ve klinik çalışmalarında hemodinamik fayda sağladığı gösterilmiştir [59]. Penniger JM ve arkadaşlarının rekombinan insan ACE2 (rhACE2; APN01, GSK2586881) klinik deney çalışmasında, bu ilacın ulaşabilirliği, güvenliliği ve anti-inflamatuar etkileri (IL-6 düzeyini düşürme etkisine bağılı) nedeni ile, şiddetli COVID-19 hastalarında umut vad eden pilot tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir ([clinical trials.gov#NCT04287686](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04287686)) [59]. Son yıllarda, ACE2 aktivite ölçümü miyokard disfonksiyonu ve kan basıncı değişikliğinin tahmin ve önleminde faydalı bilgiler veren biyomarker olarak görülmektedir. Yakında zamanda ise, dolaşımdaki ACE2 seviye (soluble-ACE2) ölçümü, COVID-19 enfeksiyonu monitorizasyonunda prognostik fayda ve bilgi sağlayacaktır. Ayrıca ACE2 polimorfizminin kişilerdeki genetik analiz sonucu, bu enfeksiyonun kişi-bazlı önleme, tanı ve tedavisinde yol gösterici anahtar rol oynaması beklenmektedir [59,60].

2.4. Mikrobiyolojik tanı yöntemleri

SARS-CoV-2 özelinde rutin mikrobiyolojik tanıda altın standart, uygun klinik örneklerde viral RNA varlığının gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile gösterilmesidir. Klinik örneklerde antijen varlığını araştıran testler bulunmakla birlikte, bu testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle klinik tanıda kullanılması önerilmemektedir. Hastalarda IgM ve/veya IgG tipi özgül antikorların araştırılması, seçilmiş gruplarda (kuvvetli klinik şüpheye rağmen tekrarlayan RT-PZR negatifliği olan hastalar, vb.) ve epidemiyolojik araştırmalarda yarar sağlamaktadır [61].

Enfeksiyonun klinik tanısı, hastaların klinik özellikleri ile laboratuvar ve radyolojik bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle konulabilse de COVID-19 semptom ve radyolojik bulgularının spesifik olmaması nedeniyle, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, RT-PZR gibi nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) kullanılarak virüse spesifik bir veya birden fazla gen bölgesinin in-vitro olarak çoğaltılması ile laboratuvar tarafından doğrulanması gerekmektedir [62]. Bununla birlikte, moleküler tanı için ideal örnek türü ve miktarı, örneğin alınması gereken ideal zaman, konaklar arası bağışık yanıt farkı, farklı yaş gruplarında ve farklı komorbiditeleri olan hastalarda hastalığın seyri ve virüs dinamikleri, viral yük-hastalık ilişkisi, virüs atılım yolları ve miktarı ile klinik evre ilişkisi, viral evrim ve bunun tanı yöntemleri üzerine etkisi gibi birçok bilinmeyen bulunması, enfeksiyonun mikrobiyolojik tanısının konmasını zorlaştırmaktadır [61].

COVID-19 ile beraber viral veya bakteriyel ko-enfeksiyonlar meydana gelebileceğinden, şüpheli vaka tanımını karşılayan tüm hastalar, başka bir solunum yolu patojeninin bulunup bulunmamasına bakılmaksızın SARS-CoV-2 açısından test edilmelidir. Gerekli görülen hastalarda, toplum kökenli pnömoni için kılavuzlarda önerildiği şekilde rutin laboratuvar prosedürleri kullanılarak diğer solunum patojenleri araştırılmalıdır [61].

Olası vaka tanımına uyan ve enfeksiyon bulguları ağırlaşarak devam eden kişilerden alınan bir veya birden fazla RT-PZR testi sonucunun negatif olması; COVID-19

enfeksiyonu şüphesini dışlamaz. Bu hastalarda klinik, radyolojik ve diğer laboratuvar bulguları doğrultusunda vaka yönetimi sağlanmalıdır [62].

COVID-19 için inkübasyon süresi ortalama 5,2 gün olmakla birlikte, bireyler arasında büyük farklılıklar (1-14 gün) olduğu ve virüs atılımının klinik bulgular başlamadan önceki asemptomatik evrede de gerçekleşebildiği bilinmektedir. Enfeksiyonun evresine göre virüsün vücuttan atılma yolları ve farklı vücut bölgelerinde viral yük miktarı henüz net bir şekilde ortaya konmamış olsa da özellikle hastalığın başlangıç ve progresyon evrelerinde virüs, solunum yollarında tespit edilmektedir. Alt solunum yolu örneklerinde viral yük, üst solunum yolu örneklerinden daha yüksek olup özellikle bronkoalveoler lavaj sıvısı (BAL) ve balgam örneklerinde yüksek pozitiflik (sırasıyla %93, %69) tespit edilmektedir. Üst solunum yolu örneklerinde en fazla pozitiflik tespit edilen klinik örnek burun sürüntüleridir (vakaların yaklaşık üçte ikisinde). Faringeal sürüntülerde hastaların ancak üçte birinde virüs varlığı gösterilebilmiştir. Özellikle akciğer bulguları olan bazı ağır hastalarda virüs sadece alt solunum yolu örneklerinde tespit edilebilmektedir. Solunum sistemi dışında virüs dışkı (yaklaşık %30 vakada) ve nadiren kan (%1 vakada) ve konjunktival sıvı gibi diğer klinik örneklerde tespit edilebilir [63,64]. İdrar, beyin-omurilik sıvısı, vajinal sekresyonlar ve diğer dokularda henüz virüs varlığı gösterilmemiştir.

Virüsün gastrointestinal sistemde aktif olarak replike olduğu ve dışkı ile canlı virüs atıldığı gösterilmişse de fekal-oral yolla SARS-CoV-2 bulaşığına dair kanıt bulunmamaktadır. Dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı, klinik bulgular düzeldikten sonra uzun süre tespit edilmeye devam edebilmektedir. Solunum sistemi ve dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilen hastalarda yapılan çalışmada, solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA pozitifliğinin semptomların başlangıcından itibaren ortalama 16.7 gün, dışkı örneklerinde ise 27.9 gün devam ettiği belirtilmiştir [65].

Faringeal sürüntülerin negatif hale gelmesinden sonra balgam ve dışkıda SARSCoV-2 RNA varlığı sırasıyla 39 ve 13 güne kadar saptanmaya devam etmiştir. Bu çalışmalar, faringeal sürüntü örnekleri negatif bulunan hastaların gerçekten virüs taşıyıp taşımadığı ve bu hastalarda karantina şartlarının kaldırılmasından önce ek vücut bölgelerinin SARS-CoV-2 varlığı açısından örneklenmesinin gerekip gerekmediği konusunda tartışma yaratmıştır [65].

SARS-CoV-2 kanda nadiren bulunsa da transfüzyon ile virüsün aktarımına dair kanıt bulunmamaktadır. Donörlerden alınan plazma örneklerinde viral RNA tespit edilse bile bu donörlerden trombosit ya da eritrosit süspansiyonu almış alıcıların hiçbirinde SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilmemiştir [66]. Dışkıda olduğu gibi, kanda da SARS-CoV-2 RNA'sının saptanmasının enfektivite göstergesi olup olmadığı halen belirsizliğini korumaktadır [65,66].

Mevcut bilgiler ışığında enfeksiyonun RT-PZR ile doğrudan tanısı için hastalardan öncelikle alınması gereken örnekler solunum yolu örnekleridir. Virüsün üst solunum yolu dokularında replikasyonu çok yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ayaktan tedavi gören hastalarda nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü veya yıkama örneklerinin birlikte alınmasını önermektedir [61].

Sürüntü örneklerinin doğru şekilde alınması doğru tanı için çok önemlidir. Orofaringeal sürüntü örneği alınma işleminin, bir öğürme refleksini ortaya çıkarması gerekir, ancak öğürme refleksi kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir. Özellikle tonsillerin üzeri ve orofarinksin tüm duvarlarından rotasyon hareketi ile örnek alınmalıdır. Nazofaringeal sürüntü örneğinin düzgün bir şekilde alınabilmesi için, eküvyonun burun boşluğuna derinlemesine yerleştirilmesi ve hastadan "gözyaşı" gelene kadar rotasyon hareketiyle burun mukoza epitelini toplayacak şekilde örnek alınması gereklidir. Hastaların işlemde duyduğu rahatsızlık, doğru şekilde örnek alındığının göstergesidir [61]. Ciddi akciğer hastalığı olanlarda balgam (hasta çıkarabiliyorsa), endotrakeal aspirat (ETA) veya bronkoalveoler lavaj sıvısı (BAL) gibi alt solunum yolu örnekleri alınmalıdır. Balgam örneğinde viral yükün ve buna bağlı olarak RT-PZR pozitiflik oranlarının daha yüksek olması nedeniyle balgam indüklenmesini öneren ve yöntemin daha non-invaziv ve sağlık çalışanına bulaş riskinin daha düşük olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmakla birlikte DSÖ, balgam çıkarmayan hastalarda balgam indüklenmesini önermemektedir [61].

2.4.1. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)

Solunum sistemi örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sının gerçek zamanlı revers transkriptazpolimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile gösterilmesi enfeksiyonun tanısının doğrulanmasında altın standart yöntemdir. Bu testlerde sıklıkla kullanılan hedef gen bölgeleri RdRp, E, N ve S genleri üzerinde yer almaktadır. Tüm gen

hedeflerine yönelik testler yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte en iyi sonuçların E ve RdRp genleri ile alındığı bildirilmiştir. Klinik ve diğer laboratuvar/radyolojik bulguları ile COVID-19 şüpheli olguların ancak %30-60'ında RT-PZR testinin pozitif bulunabildiği bildirilmektedir. Klinik şüpheli olgularda 24-48 saat arayla tekrarlayan örneklerin alınması, ciddi akciğer bulguları olan hastalarda moleküler tanı için alt solunum yolu örneklerinin tercih edilmesi gereklidir. Şüpheli olgularda bir veya daha fazla kere negatif bulunan SARS-CoV-2 RT-PZR testi, tanıyı dışlama ölçütü olarak kullanılmamalı, bu hastalarda temas öyküsü, klinik bulgular, tipik radyoloji bulguları ve dinamik değişikliklerin birlikte değerlendirilmesi ile COVID-19 tanısı konularak uygun tedaviye başlanmalıdır [67].

Enfeksiyonun farklı evrelerinde alınan klinik örneklerde viral yük, 10^3 - 10^{11} kopya/ml arasında değişebilmektedir. Asemptomatik hastalarda viral yük, semptomatik hastalardakine benzer bulunmuştur. Balgam örneklerinde daha yüksek olmak kaydıyla solunum örneklerinde viral yük sıklıkla bulaştan sonraki 5-10. günlerde zirve yapmaktadır (10^4 - 10^7 kopya/ml). Üst solunum yolu örneklerinde en yüksek pozitiflik 3-21. Günlerde tespit edilmekte olup bu süre alt solunum yolu örneklerinde daha uzundur. Özellikle akciğer tutulumu olan ağır vakaların burun ve boğaz sürüntü örneklerinde tespit edilen viral yük, hafif orta vakalara kıyasla yaklaşık 2,5-2,8 daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle COVID-19 şüphesi yüksek olan ve özellikle akciğer bulguları bulunan hastalardan üst solunum yolu örnekleri ile negatif sonuç elde edilmesi durumunda alt solunum yolu örneklerinin (balgam, ETA, BAL vb.) alınması önerilmektedir [67,68].

SARS-CoV-2 RT-PZR testlerinde yalancı-negatif sonuç elde edilmesinde rol oynayan faktörler şunlardır:

- Yeterli hasta materyali içermeyen kalitesiz örnekler
- Örneğin enfeksiyonun çok erken veya çok geç döneminde alınmış olması
- Örnekler arası duyarlılık örneğin uygun taşıma ortamına alınmaması
- Örneğin uygun şartlarda ve uygun sürede laboratuvara ulaştırılmaması
- Örnekte inhibitör varlığı
- Virüste, RT-PZR için primer bağlanma hedefi olarak seçilen bölgede ortaya çıkan mutasyonlar

- Örnek işlenmesinde ve analizindeki teknik hatalar
- Kullanılan kitin analitik performansının yetersizliği

2.4.2. Sekans analizi

Özellikle RT-PZR ile elde edilen şüpheli pozitifliklerde sekans analizi yapılması, COVID-19 tanısının doğrulanmasına yardım edebilir. Sekans analizi ayrıca, virüs kaynağının belirlenmesi, yayılma yollarının izlenmesi, zaman içinde virüsün uğradığı değişikliklerin tanımlanarak bulaşıcılık, reseptöre tutunma, virülans, enfeksiyon seyri, tedavi alternatifleri vb. enfeksiyon parametrelerini etkileyebilecek mutasyonların belirlenmesini sağlayacağından, düzenli aralıklarla elde edilen örneklerden virüs sekans analizlerinin yapılması önerilmektedir [67].

2.4.3. Kültür

Rutin tanıda viral kültür yapılması önerilmemektedir. Yüksek konsantrasyonlarda canlı virüs içermesi nedeniyle kültür işlemlerinin yetkin personel tarafından ve biyogüvenlik düzey-3 şartlarında gerçekleştirilmesi gereklidir [61,67].

2.4.4. Serolojik testler

Artan hasta sayıları, moleküler testlerin kapasitesi ve her laboratuvarda moleküler tanı için gerekli yetkin personel ve donanımın olmadığı düşünüldüğünde; tanı için hızlı ve kullanımı kolay testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu testlerin çoğu, solunum sistemi örneklerinde (balgam, nazofaringeal sürüntü, boğaz sürüntüsü, vb.) SARS-CoV-2 proteinlerinin veya enfeksiyona yanıt olarak hasta tarafından üretilen antikorların serumda saptanmasına dayanmaktadır. Genel olarak COVID-19 tanısında hasta başı kromatografik testler ve immünoassay yöntemlere dayalı testler olmak üzere iki tip serolojik tanı testi kullanılmaktadır [69].

Hasta başı kullanılan kromatografik testlerde, klinik örneklerdeki viral antijenleri saptamak için monoklonal antikorlar (mAb) ya da virüse karşı oluşmuş antikorları saptamak için klonlanmış viral antijenler kullanılır. Test şeridindeki antikorların SARS-CoV-2 dışındaki insan koronavirüsü (HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-

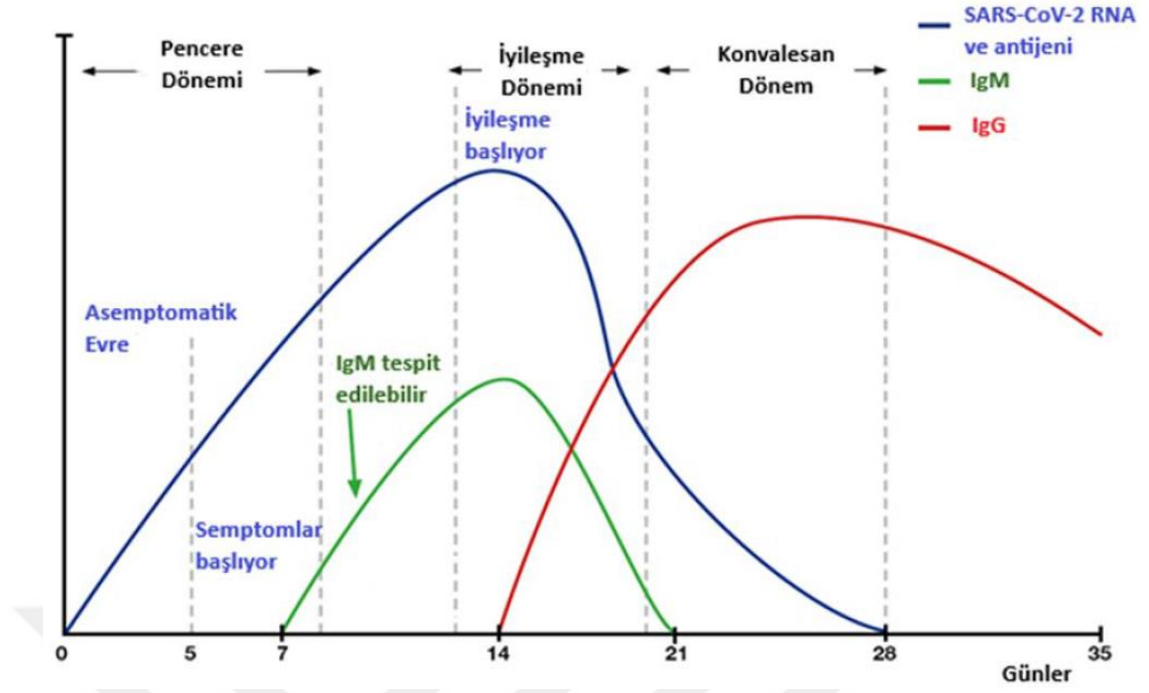
229E, HCoV-OC43, MERSCoV, SARS-CoV) antijenleri veya diğer solunum sistemi enfeksiyonu etkeni olan virüslerle çapraz reaksiyon vermesi durumunda yalancı pozitif sonuçlar elde edilir. Bu sebeple DSÖ, bu tip hasta başı immünkromatografik testlerin sadece araştırmalarda kullanılmasını önermektedir [61,69].

Geliştirilmesi daha uzun süren enzim immünoassay (EIA) testler, moleküler yöntemlere göre daha az duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmakla birlikte, kullanımları kolaydır ve daha kısa sürede sonuç verirler. Ancak, validasyonları sırasında elde edilen sonuçların klinik ortamlarda tekrarlanamaması, testlerin sonucunun kesin olmaması, ciddi tanısal zorluklar yaratır. Geliştirilmekte olan veya ticarileştirilmiş antijen tespit testlerinden yeterli performans gösterenlerin tespit edilmesi bu testlerin, potansiyel olarak COVID-19 olma olasılığı yüksek olan hastaları hızlı bir şekilde tanımlamak ve pahalı moleküler doğrulayıcı test ihtiyacını azaltmak için tarama testleri olarak kullanımının önünü açabilir [61,69].

Enzim immunoassay yönteminde antijen-antikor kompleksine bağlanan antikor bir enzim ile işaretlenir ve enzim aktivitesi, reaksiyon sonucunda ortaya çıkan renk değişikliğinin (enzyme-linked immunosorbent assay-ELISA) veya ortaya çıkan ışığın (kemilüminesans immunoassay-CLIA) şiddetinin ölçülmesi ile tespit edilerek antijen antikor reaksiyonu saptanır. Testlerde sıklıkla hedef olarak seçilen proteinler, replikasyon ve transkripsiyonda önemli rol oynayan nükleokapsid (N) proteini ve konak hücre yüzeyinde eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) bağlayarak hava yolu epitel hücrelerine viral girişi kolaylaştıran “Spike” (S) (bazı testlerde S1 ve S2) proteindir [69,70,71].

Antikor testlerinin, akut enfeksiyonda erken aşamada kullanılmadığı ve tedavi süresini etkilemediği için klinik tanıda kullanımları sınırlıdır. Antikor düzeyleri ile hastalık seyri arasındaki ilişki Şekil-2.15 de gösterilmiştir [69].

IgM ve IgG için serokonversiyon sıklığını araştıran üç çalışmada hastalarda IgM ve IgG tipi antikorların tespit sıklıkları sırasıyla, hastalığın erken evresinde (semptomlar başladıktan sonra 1-7. günler) %11.1-60 ve %3.6-50, aktif hastalık evresinde (8-14. günler) %53.8 -86.7 ve % 57.1- 76.9, geç evrede ise % 74.2- 96.7 ve % 93.3-100 olarak bildirilmiştir [69,70,71].



Şekil-2.15 : Antikor düzeyleri ile hastalık seyri arasındaki ilişki

2.5. Tanı ve izlemede laboratuvar testleri

COVID-19 hastalarının tanı ve izlemlerinde katkı sağlayacak laboratuvar testlerinin tanımlanması tanı konulma aşamasına ek olarak şiddetli ve şiddetli olmayan vakalar arasında ayırım yapabilmek, düşük ya da yüksek mortalite riski olanları belirleyebilmek açısından oldukça önemlidir [72].

Laboratuvar bulgularının en önemli katkılarından biri COVID-19'un evrenmesini, prognozunu ve terapötik izlenmesini kapsar. Birçok laboratuvar testi hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve çoklu organ yetmezliği tablolarının gelişim riskini belirlemede çok yardımcı olabilir. Aşağıda mevcut literatüre dayanan erişkin COVID-19 hastaları ile ilişkili biyokimyasal, hematolojik ve immünolojik test listesi, laboratuvar testlerinde gözlenen önemli değişiklikler ve olası klinik nedenleri ile birlikte Tablo 2.5.'de sunulmuştur [72,73].

Tablo-2.5 : COVID-19 hastaları ile ilişkili test listesi

Test adı	Gözlenen değişim	Klinik önemi
Albümin	Azalma	Karaciğer yetmezliğinin tanımlanması
Alanin aminotransferaz (ALT)	Artma	Karaciğer hasarının gösterilmesi
Aspartat aminotransferaz (AST)	Artma	Karaciğer hasarının gösterilmesi
Total bilirubin	Artma	Karaciğer hasarının gösterilmesi
Elektrolitler	Hiponatremi Hipokalemi Hipokalsemi	Metabolik dengenin göstergesi
Glukoz	Artma	Metabolik dengenin göstergesi
Laktat dehidrogenaz (LDH)	Artma	Akciğer hasarı ve/veya çoklu organ yetmezliği
Kreatin kinaz	Artma	Kas hasarının gösterilmesi
Kan üre azotu (BUN)	Artma	Böbrek hasarı ve yetersizliğinin gösterilmesi
Kreatinin	Artma	Böbrek hasarı ve yetersizliğinin gösterilmesi
Troponin T/I	Artma	Kardiyak hasarın tanı ve takibi
BNP/NT-proBNP	Artma	Kardiyak yetersizlik
Miyogloblin	Artma	Kardiyak hasarın takibi
Tam kan sayımı	Lökosit ↑ Nötrofil ↑ Lenfosit ↓ Platelet ↓	Lenfopeni, nötrofili ve trombositopeninin tanımlanması, nötrofil/lenfosit oranının belirlenmesi
CD4+ T hücre sayısı	Azalma	Hücrel immün yanıtın değerlendirilmesi
CD8+ T hücre sayısı	Azalma	Hücrel immün yanıtın değerlendirilmesi
Protrombin zamanı	Uzamış	Koagülopatinin tanımlanması
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)	Uzamış	Koagülopatinin tanımlanması
Fibrinojen	Azalma	Devam eden koagülopatinin tanımlanması
D-Dimer	Artma	Devam eden tüketim ve trombotik koagülopatinin tanımlanması
Ferritin	Artma	Enfeksiyon/inflamatuvar yanıt
Eritrosit sedimantasyon hızı	Artma	Enfeksiyon ve inflamatuvar yanıtın izlenmesi
C-reaktif protein (CRP)	Artma	Enfeksiyon ve inflamatuvar yanıtın izlenmesi
Prokalsitonin	Artma	Bakteriyel ko-enfeksiyonların tanımlanması
IL-6	Artma	Sitokin fırtınasının tanımlanması

2.5.1 Biyokimyasal testler

Albümin: Albümin kandaki temel protein olup karaciğerde üretilen bir negatif akut faz reaktanıdır. Albüminin SARS-CoV-2'nin hücreye giriş mekanizmasında rolü olduğu bilinen ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonunun *down regülasyonunu* sağladığı gösterilmiştir. COVID-19 hastaları ile yapılan çalışmalarda düşük serum albümin düzeylerinin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir [74].

Aminotransferazlar: Karaciğer hücreleri ve safra kanalı epitel hücrelerinin ACE-2 enzim ekspresyonuna sahip oldukları gösterilmiştir. SARS-Cov-2'nin karaciğer safra

kanalı endotel hücrelerini enfekte edebileceği ve karaciğerde inflamatuvar hasara yol açabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda karaciğer enzimlerinde genel olarak artış gözlenmiştir. Ancak enzimlerdeki artış miktarı ile hastalığın şiddeti arasında doğrudan bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. COVID-19'da karaciğer hasarının nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da karaciğer enzimlerinin yüksekliğinin sitokin fırtınası sendromundan ve ilaca bağlı karaciğer hasarından kaynaklandığı da ileri sürülmektedir [74,75].

Total Bilirubin: Hepatosellüler hasara ve kolestatik karaciğer hastalıklarına bağlı olarak bilirubin artışı da görülür. COVID-19 hastalarında aminotransferaz enzimleri ile birlikte genellikle arttığı gözlenmiştir. Cai ve ark. yaptıkları bir çalışmada 417 COVID-19 hastasında karaciğer testlerinde anormallikle birlikte karaciğer hasarı olduğunu, hastanede kalış süresinin uzaması ile bu durumun arttığını gözlemlemişlerdir. Karaciğer testlerindeki anormalliğin ve karaciğer hasarının pnömoniye ilerleyen vakalarda artış gösterdiğini bulmuşlardır. Ancak bu zararlı ilerlemenin hastanede kalış süresinde kullanılan tedavi protokollerine bağlı olabileceği de vurgulanmıştır. Özellikle ALT, AST, total bilirubin ve gama-glutamil transferaz düzeylerinde üst sınırın üç katını aşan artışlar gözlenmiştir. Altta yatan herhangi bir karaciğer hastalığı olmadığı halde bu hastalarda görülen karaciğer hücre harabiyetinin direkt olarak viral enfeksiyondan kaynaklanabileceği de düşünülmektedir [74,75].

Böbrek Fonksiyon Testleri (BUN ve Kreatinin): COVID-19 böbrek hücrelerinde hasara yol açabilir. Yapılan çalışmalarda BUN ve kreatinin düzeylerinin genellikle yüksek olduğu ve glomerüler filtrasyon hızının da <60 mL/dk/1,73 m² olduğu gözlenmiştir. Hastanede kalış süresi boyunca hastalarda kreatinin artışı ile birlikte proteinüri ve olsa hematüri de gözlenmektedir [73].

Elektrolitler: COVID-19 hastalarında genel olarak plazma sodyum, potasyum ve kalsiyum konsantrasyonlarının düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak bunun COVID-19 açısından yüksek bir risk taşıyıp taşımadığı tam olarak kanıtlanamamıştır. Bununla birlikte Chen ve ark. genel bulguların tersine COVID-19 nedeniyle ölen 113 hastanın serum potasyum değerlerinin iyileşen gruba göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [72].

Glukoz: Hastanede yatış süreci boyunca hastalığın prognozunu değerlendirmek için takip edilmesi gereken testlerden biridir. Özellikle diyabetli COVID-19 hastalarında

ARDS, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine ilerleme riski yüksektir. Bu hasta grubunda glukozun normal değerlerde tutulması ko-morbidite açısından dikkat edilmesi gereken parametrelerden biridir [74,75].

Laktat Dehidrogenaz (LDH): Birçok hastalığın özellikle enfeksiyonların ve kanserlerin prognozunu belirlemede kullanılan testlerden biridir. Şiddetli COVID-19 hastalarında yüksek LDH düzeylerinin akciğer hasarını ve doku harabiyetini gösteren potansiyel bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada ileri yaş, hipertansiyon ve başvuru anındaki yüksek LDH düzeylerinin hastane ölüm oranlarındaki artış ile ilişkili olduğu gözlenmiştir [72,76].

2.5.2 İnflamasyon ile ilgili belirteçler

C-Reaktif Protein (CRP): Karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda artış gösteren akut faz reaktanıdır. COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğunda yüksek olarak tespit edilmiş ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sepsis ve mortalite açısından erken bir belirteç olabileceği de düşünülmektedir. Luo ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada özellikle başvuru anındaki CRP düzeyinin hastalığın şiddetinin derecelendirilmesinde önemli olabileceğini ileri sürmektedirler [76].

Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH): Hastalığın gidişini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için kullanılır. Viral enfeksiyonlarda hafif yüksek seyredebilir. COVID-19'da özellikle CRP ile birlikte değerlendirilen ESH genellikle hafif yüksek olarak tespit edilmiştir. Tan ve ark. yaptıkları bir çalışmada ciddi COVID-19 hastalarında erken evrede ESH'nin CRP düzeyi ile birlikte arttığını ve akciğer tomografisinde herhangi bir değişiklik olmadan ciddi ve orta şiddette COVID-19 olan hastalarda artış olduğunu göstermişlerdir. Eritrosit sedimantasyon hızı CRP ile birlikte tomografiden önce bulgu verebileceğinden önemli ve ucuz bir takip parametresi olabilir [73,76].

Prokalsitonin: Akut faz reaktanıdır ve COVID-19'da az sayıda çalışmada artan prokalsitonin sonuçları gözlenmiştir. İlerleyici olarak artış gösteriyorsa bu kötü

prognoza işaret edebileceği gibi sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak da gelişmiş olabileceği düşünülmelidir [77].

Sitokinler: Kritik COVID-19 hastalarında yüksek sitokin düzeylerinin, inflamatuvar fırtınanın etkisiyle hastalığın gidiş patogenezinin açıklanmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda IL-6, IL-2, IL-10 ve IFN düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Hiperinflamasyon özellikle IL-6 aracılığıyla sitokin fırtınası sendromuna yol açabilir [78,79].

Ferritin: Demir deposu işlevi gören bir protein olan ferritin COVID-19'da makrofaj ve hepatositlerin aktivasyonu sonucu artış gösterir. Diğer viral enfeksiyonlardan farklı olarak sitokin fırtınası sendromunda ferritin orta düzeyde bir artış gösterir. Sepsis mortalitesinde prediktif bir belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir [80].

2.5.3 Hematolojik testler

Tam Kan Sayımı: Enfeksiyon hastalıklarında anemi sık karşılaşılan bir durumdur. Bununla birlikte tekrarlayan pnömoni gibi kronik akciğer hastalıklarında, hipoksemiye ikincil olarak gelişen eritropoietin artışı polisitemiye neden olabilir. Yapılan araştırmalarda COVID-19 hastalarında hemoglobin düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda ciddi hastalık belirtisi olanlarda hafif düzeyde lökositöz gözlenmişken kaybedilen hastalarda anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur. Lökosit düzeylerindeki artış kliniğin kötüye gidişini gösteren bir parametredir. Çeşitli çalışmalarda lökositoya ek olarak nötrofillerde artış, lenfosit, monosit ve eozinofillerde azalma olduğu bulunmuştur. Bu bulgular nötrofil/lenfosit oranındaki (NLR) artış ile izlenebilir. İnflamatuvar süreç nötrofillerin sentezini uyarırken lenfositlerin apoptozisini hızlandırabilir. İmmün sistemin bu şekilde düzensiz yanıtı ve immünolojik anormallik ölümle sonuçlanan durumlara yol açabilir. Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında nötrofil/lenfosit oranının hastalığın şiddeti ve mortaliteyi göstermede önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir [81,82,83].

Ayrıca ciddi klinik bulguları olan COVID-19 hastalarında CD4+ ve CD8+ T hücre sayılarında azalma olduğu gözlenmiştir. COVID-19 nedeniyle ölen hastalarda

lenfopeni çok sık rastlanan bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. CD4+ ve CD8+ T hücre sayıları ile birlikte lenfosit sayısının prognoz ve hastalığın şiddetini göstermede önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak, COVID-19 hastalarında düşük trombosit sayısının hastalığın şiddeti ve mortalite riski ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir [80,81,83].

Koagülasyon Testleri: COVID-19 hastalarında pıhtılaşma bozukluğuna eğilim olduğu gözlenmiştir. Özellikle yoğun bakım hastalarının D-Dimer düzeylerinin yoğun bakımda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Protrombin zamanı ve D-Dimer düzeyleri hastalığın şiddeti ile ilişkili belirteçler olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca COVID-19 hastalarında önemli bir komplikasyon olan dissemine intravasküler koagülasyonun tanı ve değerlendirmesinde koagülasyon testleri önem taşımaktadır [81,82,83].

2.5.4 Kardiyak testler

B-tipi Natriüretik Peptit (BNP/NT-proBNP): Kardiyomiyositler tarafından ventrikülde eksprese edilen biyolojik aktif bir hormondur. Kardiyak disfonksiyon meydana geldiğinde, hızlı bir şekilde sentezlenir ve kan dolaşımına salınır. Kalp yetmezliği klinik tanısında ve inflamasyonu göstermede önemlidir. Chen ve ark. Yaptıkları çalışmada kritik COVID-19 hastalarında NTproBNP düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir [84,85].

Kardiyak Troponinler (TnT/TnI): Kardiyak troponinler miyokard hasarının hassas göstergelerinden biridir. COVID-19 tromboz ve miyokard infarktüsünü arttırabilen ciddi inflamatuvar olaylara yol açabilir. Virüsler veya inflamasyon doğrudan miyokard hasarına da neden olabilir. Kritik COVID-19 hastalarında serum troponin-I düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir [81,85,86].

Kreatin Kinaz (CK/CK-MB): Kas kaynaklı kreatin kinaz özellikle miyokard hasarının değerlendirilmesinde kullanılır. COVID-19 hastalarında genellikle yüksek olduğu gözlenmiştir [81,85].

Miyogloblin: Çoğu dokuda yaygın olarak bulunmakta olup COVID-19 hastalarında oluşan kardiyak hasara bağlı olarak plazma düzeyinin artabileceği düşünülmektedir [81,85].

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, laboratuvar testleri COVID-19 hastalarında hastalığın iyileşme oranları, şiddeti, mortalitesi ve tedavinin takibi açısından çok önemlidir. COVID-19 olan hastalarda özellikle hipoalbuminemi, lenfopeni ve trombositopeni ile aminotransferazlar, total bilirubin, D-Dimer, CRP, ESH, kardiyak Troponinler, Kreatinin, PT ve Prokalsitonin değerlerindeki artışlar gerek enfeksiyonun şiddeti gerekse prognoz açısından takip edilmesi gereken belirteçler olarak öne çıkmaktadırlar [87,88].

2.6. Görüntülemenin yeri ve radyolojik bulgular

Birçok akciğer hastalığının tanı ve takibinde görüntüleme yöntemleri anahtar role sahiptir. Her ne kadar dünya genelindeki hemen tüm profesyonel radyoloji organizasyonları ve dernekleri COVID-19 tanısında tarama amaçlı kullanımın karşısında olsa da çeşitli nedenlerle tanı aşamasında ve komplikasyonların değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir [89].

Ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) testinin duyarlılığının yeterince yüksek olmaması ve teste ulaşmadaki zorluklar tanıda direkt grafi (DG) ve bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanımını arttıran en önemli sebeplerdir [89,90,91].

COVID-19'da ağırlıklı olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri DG ve BT'dir [8,92]. Hastalığın daha çok subplevral akciğeri etkilemesi nedeniyle ultrasonografinin (US) COVID-19 triyajı ve tanısında kullanımı düşünülebilir [93,94]. Etkilenen subplevral parankimde kalınlaşan interlobüler septumları temsil eden ve bir kuyruklu yıldız artefaktı olan "B-çizgileri" ile bu düzeyde kalınlaşmış plevra çizgisi görülmelidir. Normal havalanma gösteren korunmuş parankimde ise reverberasyon artefaktı olan "A-çizgileri" nin görülmesi beklenir. Literatürde COVID-19'da US kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır [93,94,95].

Direkt grafi erken dönemde ve hafif şiddetteki hastalıkta duyarlı değildir. Bu nedenle semptomların başlangıç döneminde hastaneye başvurmuş hastaların değerlendirilmesinde tanısal değeri düşüktür [92,96]. Portabl radyografi cihazlarının

kullanımı enfekte hastanın BT ünitesine taşınması ve görüntüleme sırasında oluşabilecek bulaştırıcılığın önüne geçilmesi açısından avantaj oluşturmaktadır. Özellikle komplikasyonların takibinde mümkün olduğunca portabl grafiler tercih edilmelidir [91,92,96]. Semptomların başlamasından sonraki 10-12. günler grafideki bulguların en belirgin olduğu dönemdir. Sıklıkla iki taraflı, periferik ve alt zon ağırlıklı dağılım gösteren konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri (BCO) izlenir (Resim 2.1). Plevral effüzyon nadir görülür (%3) [96,97].



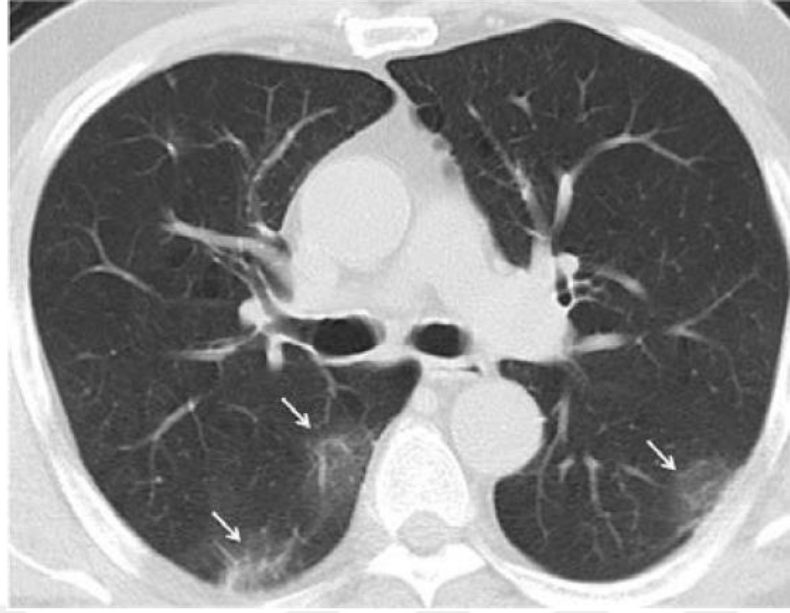
Resim 2.1 : Sağ akciğer alt zonda ve sol akciğerin tüm zonlarında COVID-19 pnömonisine ait periferik yerleşimli konsolidasyon ve BCO izlenmektedir (siyah oklar).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda BT'nin duyarlılığı %60-98, özgüllüğü %25-53 arasında değişmektedir [96,97]. Hasta grubunun yüksek pre-test olasılığına sahip bir popülasyondan oluştuğu bir çalışmada pozitif ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %92 ve %42 olarak raporlanmıştır [98]. Nispeten düşük negatif öngörü değeri BT'nin özellikle hastalığın erken dönemlerinde bir tarama testi olarak kullanılmasının uygun olmayacağını göstermektedir [91,97,98].

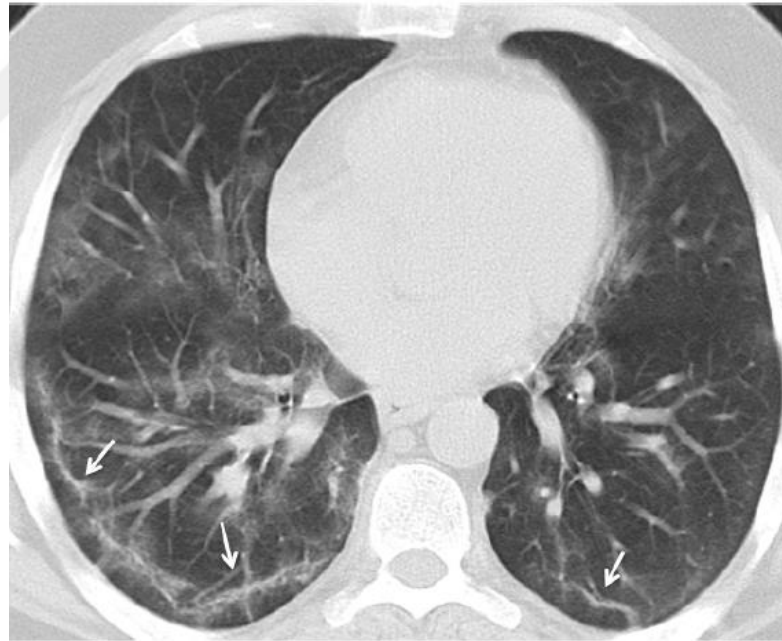
Tanı aşamasında BT inceleme düşük doz ya da standart doz parametreleri ile gerçekleştirilebilir [99]. Düşük doz BT'lerde BCO'nun görülemeyeceği akılda

tutulmalıdır. Bununla birlikte genç hastalarda ve kontrol BT incelemelerde düşük doz parametrelerinin kullanımı önerilmektedir [92,97,98]. Başka patoloji düşünülüyor ise COVID-19 pnömonisinde iv kontrast madde kullanılmasına gerek yoktur. Ancak bu enfeksiyonda tromboembolik komplikasyonlara yatkınlık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Pulmoner tromboemboli ön tanısı varsa inceleme pulmoner BT anjiyografi şeklinde gerçekleştirilmelidir [98,99].

COVID-19'un BT bulguları ve bulguların zaman içerisinde gösterdiği değişiklikler ile ilgili makaleler mevcuttur. Bu makalelerde COVID-19'un genellikle organize pnömoni tarzında tutulum gösterdiği görülmektedir [99,100]. Periferik ve posterior yerleşimli nodül veya kitle şeklinde BCO tipiktir (Resim 2.2) [100]. Konsolidasyonlar, lineer, körvilineer ve perilobüler opasiteler eşlik edebilir (Resim 2.3). BCO sıklıkla yuvarlak şekillidir, içerisinde kalınlaşmış interlobüller ve interlobüller septal kalınlaşmaların izlendiği "kaldırım taşı" görünümü (crazy paving) izlenebilir (Resim 2.4) [98-100]. Kresent ya da halka şeklinde daha dens konsolidasyon ile çevrili BCO olarak tanımlanan "ters halo" bulgusu görülebilir. BCO ve konsolidasyonlar içerisinde hava bronkogramları, dilate bronş-bronşöller ve küçük hava kistleri izlenebilir. İlginç bir bulgu olarak birkaç çalışmada lezyona giden damarlarda dilatasyon (> 3 mm) saptanmış ve bu bulgu pro-inflamatuar faktörler ve hiperemi ile ilişkilendirilmiştir [100-101]. Lezyonlar alt zon ağırlıklı ya da difüz olabilir. Sıklıkla bilateral ve multiloberdir. Hastalığın erken evrelerinde tek taraflı ve tek lezyon görülebilir ancak bu lezyon genellikle alt loblardadır [100]. Lineer, körvilineer ya da perilobüler opasiteler, konsolidasyonlar, difüz BCO ve "ters halo" bulgusu diğer viral ve bakteriyel etkenlere bağlı enfeksiyonlar, inhalasyon şeklindeki maruziyetler, ilaç toksisiteleri ve diğer organize pnömoni nedenlerinde de görülebilmektedir (Resim 2.5) [92,97,100].



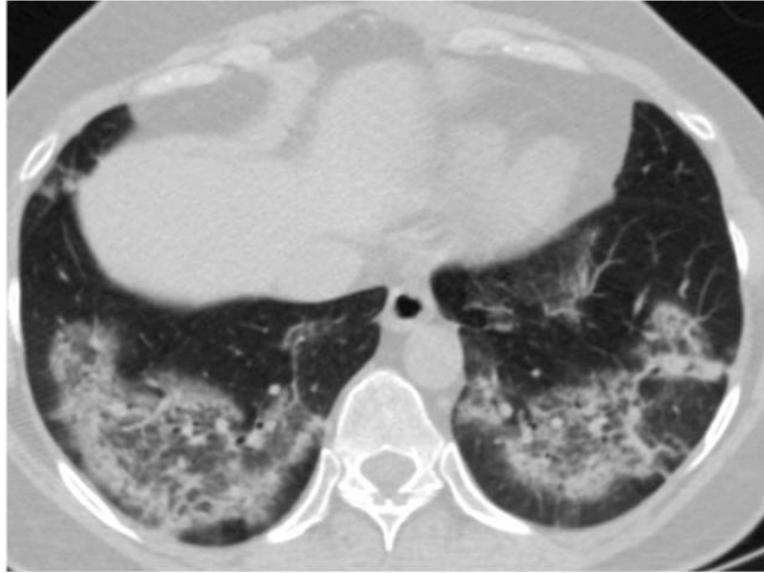
Resim 2.2 : Her iki akciğer alt lob süperior segmentte COVID-19 pnömonisine ait periferik ve posterior yerleşimli nodüler BCO mevcuttur (beyaz oklar).



Resim 2.3 : COVID-19 pnömonisinde sağ akciğer orta ve alt lobda dağınık BCO ve her iki alt lobda plevraya paralel çizgisel opasiteler izlenmektedir (beyaz oklar).



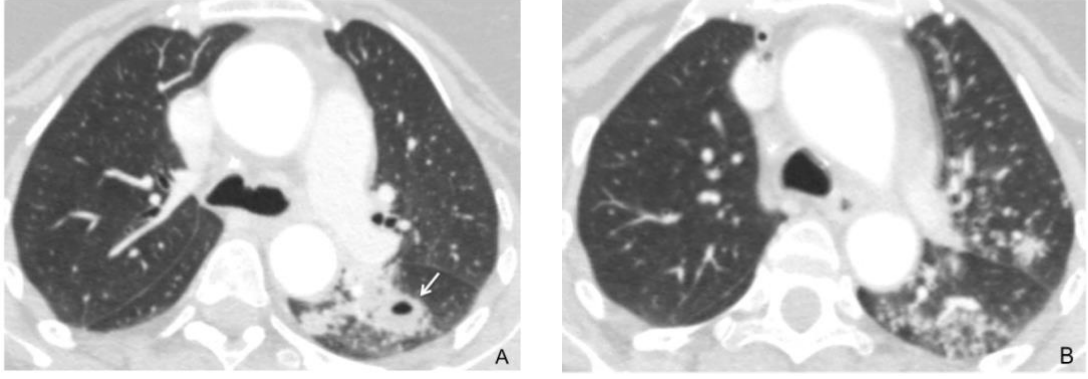
Resim 2.4 : COVID-19 pnömonisinde her iki akciğer alt lobda konsolidasyon ve BCO, sağ alt lobdaki BCO içinde kalınlaşmış interlobüler ve intralobüler septumların neden olduğu “kaldırım taşı” (“crazy paving”) görünümü (beyaz oklar) mevcuttur.



Resim 2.5 : Her iki akciğer alt lob posterior ve lateral bazal segmentte, kresent ya da halka şeklinde daha dens konsolidasyon ile çevrili BCO olarak tanımlanan “ters halo” bulgusu izlenmektedir. “Ters halo” bulgusu COVID-19 pnömonisinin tipik bulguları arasında yer alsa da bu BT görüntüsü pandemi öncesi dönemde tanı almış ve tedavi edilmiş bir kriptojenik organize pnömoni olgusuna aittir. COVID-19 pnömonisi organize pnömoni paternine neden olan diğer patolojilerden radyolojik olarak ayırt edilemeyebilir.

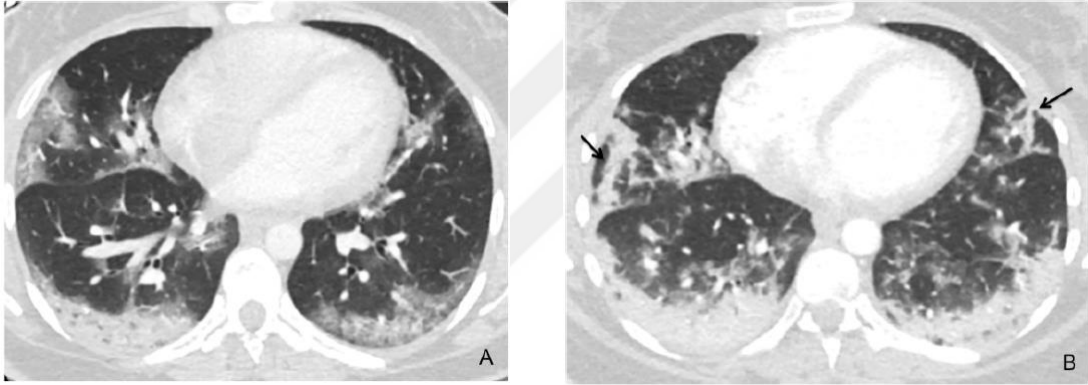
Baskın perihiler dağılım tipik değildir. Diğer enfeksiyonlarda sık görülen bronş duvar kalınlaşmaları, mukus tıkaçlar, “tomurcuklanmış ağaç” görünümü ve sentrilobüler dağılım gösteren nodüller COVID-19 pnömonisinde görülmemektedir. Kavite de COVID-19 pnömonisinde karşılaşılmayan bir bulgudur ve hava kistleri ile karıştırılmamalıdır (Resim 2.6) [98-101], Lenfadenopati ve plevral effüzyon nadir görülmektedir. Lenfadenopati varlığı prevalansın yüksek olduğu ülkelerde granülomatöz hastalıklar ile ilişkili olabilir. Plevral efüzyon genellikle komplikasyon gelişimini düşündürmelidir [98,101].

Bulguların yaygınlığı ve tipleri hastanın enfeksiyonun hangi döneminde görüntülediğine bağlı olarak değişmektedir. Semptomların başladığı ilk iki günde hastaların önemli bir kısmında BT bulgusu görülmemektedir. Bu nedenler özellikle hastalığın erken dönemlerinde BT bulgusunun olmaması hastalığı dışlatmamalıdır [90,91,98]. Semptomlar ortaya çıktıktan sonraki ilk 4 gün “erken evre” olarak tanımlanmaktadır. Bu evrede lezyonlar esas olarak alt loblarda, tek ya da iki taraflı, küçük, subplevral BCO şeklindedir [102,103]. “*Progresif evre*” olan 5-8. günler arasında lezyonlar hızla ilerleyerek bilateral ve multilober dağılım gösteren difüz BCO, “kaldırım taşı” görünümü ve konsolidasyon halini alır [102,103]. “*Pik evresinde*” (9-13. günler) lezyon artışı yavaşlar, konsolidasyonlar belirgin hale gelir ve rezidü parankimal bantlar tabloya eklenir. “*Progresif evre*” ve “*pik evresi*”nde ortaya çıkan bulgular hastalığın normal seyrini yansıtmaktadır ve klinik bulgular ile korele edilmeden kötüye gidiş olarak yorumlanmamalıdır (Resim 2.7) [102,103]. Absorpsiyon evresi 2 haftadan sonra başlar. Bu evrede konsolidasyonlar aşamalı olarak geriler, rezidü BCO görülür, “kaldırım taşı” görünümü ortadan kalkar [102,103].



Resim 2.6 : Endobronşiyal yayılımın eşlik ettiği tüberküloz reaktivasyonunda, sol akciğer alt lob superior segmentte kaviter nodül (beyaz ok) ve çevresinde “tomurcuklanmış ağaç” görünümüne neden olan küçük nodüller izlenmektedir (A). Sol üst lobda da “tomurcuklanmış ağaç” görünümü mevcuttur (B).

Kavite ve “tomurcuklanmış ağaç” COVID-19 pnömonisi için tipik bulgular değildir.



Resim 2.7 : COVID-19 pnömonisinde “progresif evre” (A) ve “pik evresi”ndeki (B) BT bulguları görülmektedir. “Progresif evre”de periferik yerleşimli BCO ve konsolidasyon alanları mevcuttur. “Pik evresi”nde konsolidasyonlar belirginleşmiş olup orta lob ve lingulada çizgisel opasiteler gelişmiştir (siyah oklar).

Sonuç olarak görüntüleme yöntemlerinin COVID-19 tanısında tarama amaçlı rutin kullanımı önerilmese de çeşitli nedenlerle tanı aşamasında ve komplikasyonların değerlendirilmesinde DG ve BT yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaygın kullanımın en önemli dezavantajları artan radyasyon maruziyeti ve görüntüleme ünitelerinin hastalık yayılımına katkıda bulunma olasılığıdır [96,102,103]. COVID-19 pnömonisinin BT bulgularının duyarlılığı yüksek olmakla birlikte özgüllüğü yeterli düzeyde değildir. Radyolojik bulgularının akut akciğer hasarı ve organize pnömoni yapan birçok hastalık ile benzerlik göstermesi değerlendirmeyi komplike hale getirmektedir. Standart bir raporlama dili kullanmak ilgili branşlar arasında iletişimi kolaylaştırarak radyolojik değerlendirmedeki belirsizlikleri azaltabilir [103].

2.7. Genel Klinik Özellikler

2.7.1. İnkübasyon süresi

SARS-CoV2 esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta kişilerin öksürmesi, hapşırması yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi ve sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile de bulaşabilmektedir. Temastan sonra COVID-19 için inkübasyon süresinin 2-14 gün olduğu düşünülmektedir ve çoğu vakanın temastan yaklaşık 4 ile 5 gün sonra semptomatik olduğu görülmüştür [104,105]. Semptomatik COVID-19'u doğrulanmış 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama kuluçka süresi 4 gün olarak bulunmuştur [104]. Yine kesin COVID-19 tanısı konmuş 181 vakanın verileri kullanarak yapılmış bir modelleme çalışmasında, 2,2 gün içinde enfekte bireylerin yüzde 2.5'inde ve 11.5 gün içinde enfekte kişilerin yüzde 97.5'inde semptomların gelişeceği öngörülmüştür. Aynı çalışmada ortalama inkübasyon süresi 5,1 gün olarak belirlenmiştir [105].

2.7.2. Hastalık spektrumu

Semptomatik enfeksiyon, hafif seyirli klinik ile kritik hastalık arasında bir spektrumda seyretmekle birlikte; enfeksiyonların çoğu şiddetli değildir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden yaklaşık 44.500 kesin olgunun hastalık şiddetini değerlendiren bir çalışmada olguların:

- %81'inde hafif seyirli klinik (pnömoni yok veya hafif pnömoni)
- %14'ünde şiddetli hastalık (örn. dispne, hipoksi veya 24- 48 saat içinde görüntüleme %50'den fazla akciğer tutulumu) ve
- %5'inde kritik hastalık (örn. Solunum yetmezliği, şok veya multiorgan disfonksiyonu gibi) bildirilmiştir [106,107].

Aynı çalışmada genel vaka ölüm oranı %2.3 olarak saptanmış, ancak kritik olmayan (hafif seyirli ve şiddetli hastalık) vakalar arasında ölüm bildirilmemiştir. Şiddetli veya ölümcül enfeksiyonların oranı bölgeye göre değişebilir. Örnek olarak, İtalya'da, tespit edilen COVID-19 vakalarının % 12'si ve hastaneye yatırılan hastaların % 16'sı yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş; tahmini vaka ölüm oranı 2020 Mart ayı ortasında %7,2 olarak bulunmuştur. Buna karşılık, Güney Kore'de 2020 Mart ayı ortasında tahmin edilen vaka ölüm oranı %0,9 olarak bulunmuştur [8,107]. Bu, enfeksiyonun farklı demografik özellikleri ile de ilgili olabilir; İtalya'da enfeksiyonlu hastaların ortalama yaşı 64 ± 2 iken, Kore'de ortalama yaş 40 ± 2 olarak bildirilmiştir [108,109].

2.7.3. Şiddetli hastalık için risk faktörleri

Yaş ve komorbid hastalıklar: Herhangi bir yaşta sağlıklı bireylerde şiddetli hastalık ortaya çıkabilir; ancak şiddetli hastalık tablosu ağırlıklı olarak ileri yaş veya alta yatan komorbiditesi olan yetişkinlerde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kanser, kronik böbrek hastalığı ve obezite (vücut kitle indeksi ≥ 30) şiddetli hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur [106,110,111]. Bu komorbid durumlara ilaveten, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), risklerine ilişkin spesifik verileri sınırlı olsa da immün yetmezlik durumları, ciddi obezite (vücut kitle indeksi ≥ 40) ve karaciğer hastalığını da ciddi/şiddetli COVID-19 için potansiyel risk faktörü olarak kabul etmektedir [110,111]. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden yaklaşık 44.500 doğrulanmış olguyu inceleyen bir raporda, hastaların % 87'si 30 ile 79 yaşları arasında bulunmuştur. Benzer şekilde, Çin ana karasındaki verilere dayanan bir modelleme çalışmasında, COVID-19 için hastaneye yatış oranının yaşla birlikte arttığı, 20- 29 yaş için %1, 50- 59 yaş için % 4 ve 80 yaşından büyükler için % 18 hastaneye yatış olduğu görülmüştür. Yaşlılık, mortalite artışı ile de ilişkili bulunmuştur [112]. Aynı bir raporda, tüm kohorttaki % 2,3 mortalite oranının aksine, 70- 79 yaş arası ve 80 yaş ve üstü için vaka ölüm oranları sırasıyla % 8 ve 15 saptanmıştır [72]. İtalya'dan da benzer bulgular bildirilmiş, vaka ölüm oranları sırasıyla 70-79 yaş ve 80 yaş ve üstü olanlar arasında sırasıyla %12 ve 20 olarak bulunmuştur [113].

Çin ve İtalya'da yapılan çalışmalarda, erkekler arasında mortalitenin daha yüksek olduğu belirtilmektedir [72,113].

Laboratuvar verileri : Hastaların belirli laboratuvar özelliklerinin de daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili oldukları gösterilmiştir. Lenfopeni, yüksek karaciğer enzimleri, yüksek laktat dehidrojenaz (LDH), yüksek inflamatuvar belirteçler (örn., C-reaktif protein [CRP], ferritin), yüksek D-dimer (> 1000 mg/mL), protrombin zamanı (PT), troponin ve kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyleri ile akut böbrek hasarı bu özellikler arasında bulunmaktadır [114]. Yayınlanan bir çalışmada, ölümlerle sonuçlanan olgularda lenfosit sayılarında progresif düşüş ve D-Dimerde zamanla artış olduğu bildirilmektedir. Şiddetli hastalığı olan hastaların solunum örneklerinde daha hafif hastalığı olanlara göre daha yüksek viral RNA düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir, ancak bu ilişki tükürük örneklerinde viral RNA'yı ölçen farklı bir çalışmada görülmemiştir [88].

2.7.4 Aseptomatik vakalar

Aseptomatik olguların kesin sayıları bilinmemekle birlikte, yapılan birkaç çalışma yaygın olduklarını göstermektedir. Örneğin, neredeyse tüm yolcuların ve personelin SARSCoV-2 için tarandığı bir gemideki COVID-19 salgınında, gemideki nüfusun yaklaşık yüzde 17'sinin tarama anında pozitif olduğu; teyit edilen 619 COVID-19 vakasının yaklaşık yarısının ise tanı anında aseptomatik olduğu belirlenmiştir [98]. New York'ta iki farklı hastanede doğum için başvuran hamile kadınların tarama programında, ateşsiz 210 aseptomatik kadının 29'unda (%14) nazofarengeal örneklerinin SARS-CoV-2 açısından pozitif olduğu görülmüştür [115]. Aseptomatik enfeksiyonu olan hastalarda bile objektif klinik anormallikler olabilir. Örnek olarak, bilgisayarlı tomografi (BT) ile akciğer görüntülemesi yapılan aseptomatik 24 hastanın %50'sinde tipik buzlu cam opasiteleri veya düzensiz gölgelenmeler olduğu ve %20'sinde de atipik görüntüleme bulguları olduğu saptanmıştır [116]. Aseptomatik olan ve temas takibi nedeniyle tespit edilen 55 hastalık başka bir yayında, hastaların %67'sinde başvuru sırasında BT'de pnömoni bulguları olduğu; sadece iki hastada hipoksi geliştiği ve hepsinin iyileştiği bildirilmiştir [117].

2.7.5. Klinik bulgular

İlk başvuru : Öncelikle ateş, öksürük, nefes darlığı ve akciğer görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize pnömoni tablosu, COVID-19'un en sık görülen ciddi belirtisidir. COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayırabilen spesifik bir klinik özellik yoktur [114]. Bir çalışmada, ateş hemen hemen tüm hastalarda bildirilmiş, ancak yaklaşık %20'sinde çok düşük dereceli ateşin $<38^{\circ}\text{C}$ olduğu saptanmıştır [118]. Wuhan ve Çin'deki diğer bölgelerden gelen 1099 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, ateşin ($37,5^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde ölçülen aksiller sıcaklık) başvuru sırasında hastaların sadece yüzde 44'ünde mevcut olduğu, ancak hastaneye yatış sırasında nihayetinde yüzde 89 oranında görüldüğü belirtilmiştir [114].

Çin'den yapılan ilk kohort çalışmalarında, COVID-19'lu hastalarda koku ve tat bozuklukları (anosmi ve disguzi) de yaygın semptomlar olarak bildirilmiştir [119]. İtalya'da COVID-19 olan 59 hastayı kapsayan bir ankette, yüzde 34'ü ya koku ya da tat duyusu kaybı bildirmiş ve yüzde 19'u her ikisini de kaybettiğini belirtmiştir [120]. Diğer, daha az yaygın semptomlar arasında baş ağrısı, boğaz ağrısı ve rinore yer alır. Solunum semptomlarına ek olarak, gastrointestinal semptomlar (örneğin, bulantı ve ishal) da rapor edilmiştir; bazı hastalarda başvuru şikâyeti bunlar da olabilir. COVID-19'u doğrulanmış hastalarda gastrointestinal semptomlar hakkında rapor veren çalışmaların sistematik bir meta-analizinde, gastrointestinal semptom prevalansı genel olarak yüzde 18; ishal, bulantı / kusma veya karın ağrısı ise sırasıyla %13, 10 ve 9 oranında bildirilmiştir [121]. COVID-19'lu hastalarda dermatolojik bulgular iyi tanımlanmamıştır. Ürtikeryal döküntüler ve geçici livedo retiküleris ve dil ucunda enanem ve kızarıklık ile ilgili nadir raporlar bulunmaktadır [122,123,124].

Hastalığın seyiri ve komplikasyonlar: Başlangıçta ciddi olmayan semptomları olan bazı hastaların klinikleri bir hafta boyunca ilerleyebilir. Wuhan'da SARS-CoV-2'ye bağlı pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan 138 hastadan oluşan bir çalışmada, semptomların başlamasından ortalama beş günlük bir süreden sonra hastalarda dispne geliştiği ve yedi günlük bir süreden sonra ise hastaneye yatış gerektiği görülmüştür. Başka bir çalışmada, dispne için ortalama süre sekiz gün olarak belirlenmiştir [112].

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) şiddetli hastalığı olan hastalarda önemli bir komplikasyondur ve dispne başladıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. Yukarıda tarif edilen 138 hastanın çalışmasında ARDS'nin, semptomların başlamasından sekiz gün sonra ortalama yüzde 20 oranında geliştiği; hastaların yüzde 12,3'üne mekanik ventilasyon uygulandığı belirtilmiştir [112]. Wuhan'da hastaneye yatırılan COVID-19'lu 201 hastanın bir başka çalışmasında yüzde 41'inde ARDS gelişmiş; 65 yaş üstü, diyabetes mellitus ve hipertansiyon ARDS ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur [125].

Diğer komplikasyonlar arasında aritmiler, akut kardiyak hasar ve şok bulunmaktadır. Bir çalışmada, bunlar sırasıyla yüzde 17, 7 ve 9 oranlarında bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun bakım ünitesine başvuran 21 ciddi hastadan oluşan bir seride hastaların üçte birinde kardiyomiyopati geliştiği gözlenmiştir [126]. Pulmoner emboli ve akut inme dahil tromboembolik olaylar da bildirilen komplikasyonlar arasındadır [127].

Şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda, sitokin salım sendromuna benzer, inatçı ateşler, artmış inflamatuvar belirteçler (örn. D-Dimer, Ferritin) ve yüksek proinflamatuvar sitokinler ile birlikte aşırı bir inflamatuvar yanıtın laboratuvar kanıtları vardır; bu laboratuvar anormallikleri kritik ve ölümcül hastalıklarla ilişkili bulunmuştur [128].

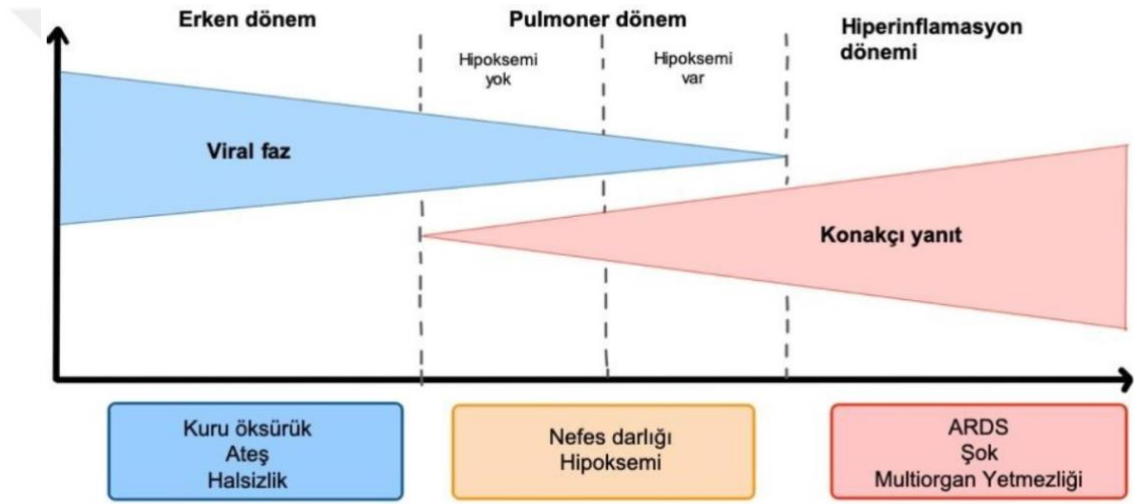
Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, hafif enfeksiyonlar için iyileşme süresi yaklaşık iki hafta ve ciddi hastalık için üç ile altı hafta gibi görünmektedir [129].

2.7.6. COVID-19 Solunum sistemi tutulumu

Hastalığın ilk bulguları genellikle kuru öksürük ve ateş olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaklaşık 5-7 gün sonra akciğer fonksiyonları bozularak nefes darlığı ortaya çıkar. Bununla birlikte ek hastalıkları olan, daha düşükün kişilerde nefes darlığı daha erken ortaya çıkabilir. Genç, komorbiditesi olmayan kişilerde ise nefes darlığının ortaya çıkma süresi uzayabilir [130].

Akciğerdeki inflamasyona sekonder olarak, gaz değişiminde bozulma ile oksijenizasyon bozulur, hipoksemi ortaya çıkar. Bu noktadan sonra solunum fonksiyonlarında hızlı bir bozulma ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, hipokseminin

başladığı dönemde (Oksijen saturasyonu; SpO₂<%93) ilk tedavi yaklaşımı oksijen tedavisi olmalıdır. Ancak bazı hastalarda erken dönemde oksijen tedavisine rağmen solunum yetmezliği gelişebilir. Bu hastalarda bir sonraki aşama non-invaziv ventilasyon (NIV) ya da yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi (HFNO) olmaktadır. NIV ya da HFNO tedavisi ile çoğunlukla parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂)/inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO₂) değerinde hızlı bir düzelme izlenir. Buna rağmen kimi hastalarda klinik bozulma devam edebilmekte ve hastanın invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilmektedir [131]. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun zaman içerisinde solunum sistemi üzerinde seyri Şekil-2.16’da gösterilmiştir [33].



Şekil-2.16 : SARS-CoV-2 enfeksiyonunun zaman içerisinde solunum sistemi üzerinde seyri

Öksürük : Şu ana kadar yayınlanan hasta serileri incelendiğinde öksürük, ateşten sonra görülen en sık semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Olguların yaklaşık % 36-65,7'sinde ortaya çıkmakla birlikte, hafif seyirli hastalık tablosu olan hastalarda daha sık görülmektedir [132].

Nefes Darlığı : özellikle orta-ağır şiddette hastalık tablosunda ortaya çıkan bir semptomdur. Toplam 30 çalışma ve 53000 COVID-19 hastasının değerlendirildiği Zhao ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analizde ağır hastalık bulunan grupta nefes darlığının görülme oranı % 44,2 olarak bulunmuşken, bu oran ağır hastalığı olmayan vaka grubunda %5,7'dir. Ancak eşlik eden pulmoner ya da kardiyovasküler

hastalığı olan bireylerde, hafif şiddetteki hastalık durumunda da nefes darlığının ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır [132,133].

Balgam : COVID-19'da görülebilen solunum yolu semptomları arasındadır. Otuzsekiz çalışmadan, 3062 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, tüm hastaların %41,8'inde balgam semptomunun görüldüğü bildirilmiştir. Wuhan'da yapılan 138 COVID-19 pnömonisi gelişmiş hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise hastaların % 27'sinde balgam tespit edilmiştir [131-134].

Göğüs ağrısı : Hastalarda, özellikle nefes alıp vermek ile ortaya çıkan plöretik vasıfta göğüs ağrısı görülebilmektedir. Plevrayı da etkileyen inflamasyonun sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Yayımlanan serilerde tüm hastalarda görülme oranı yaklaşık %5 civarındadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda kardiyovasküler sistemin de etkilenenebileceği bilindiğinden, göğüs ağrısı varlığında olası kardiyak patolojiler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir [133,134].

Hemoptizi : Daha önceki MERS/SARS gibi diğer coronavirus enfeksiyonlarında bildirilmemiş olan hemoptizi, COVID-19 olgularında nadir olarak bildirilmiş olup, görülme oranı yayınlarda % 1-5 aralığındadır. Hemoptizi primer olarak COVID-19'un pulmoner tutulumu ile ilişkili olabileceği gibi, hastalığa ikincil gelişebilen pulmoner tromboemboli gibi süreçlerin de bulgusu olabileceği akılda tutulmalıdır [132,133,134].

Solunum sistemi bulgularının şiddeti : Solunum sistemi bulguları farklı klinik şiddetlerde ortaya çıkabilmektedir. İleri, yaş, immünsupresyon varlığı, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, kronik pulmoner hastalıklar, kronik renal hastalıklar, karaciğer hastalıkları, maligniteler ve ağır obezite varlığı ağır COVID-19 için risk oluşturabilir [131-135].

- **Komplike olmayan hafif hastalık**

Hastalarda genellikle üst solunum yolu enfeksiyon bulguları mevcuttur. Ateş, kuru vasıfta öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyon bulguları görülebilir. Genellikle nefes darlığı eşlik etmez.

- **Orta şiddette pnömoni**

Ağır pnömoni bulguları olmaksızın, öksürük ve nefes darlığı görülebilmektedir. Çocuklarda takipne orta dereceli pnömonide de ortaya çıkabilmektedir.

- **Ağır şiddette pnömoni**

Hastalarda ileri derecede nefes darlığı, solunum sıkıntısı, takipne (>30/dak) ve hipoksemi (oda havasında SpO₂ <%90) mevcuttur. Klinik ve radyolojik bulgulara göre bu hastalar akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis ve septik şok açısından değerlendirilmelidir.

- **Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)**

ARDS varlığı klinik ve solunumsal parametreler göre değerlendirilir. Akut gelişen solunum sıkıntısı ile birlikte kardiyojenik ödem ile açıklanamayan akciğer radyolojisinde iki taraflı infiltrasyonlar varlığında ARDS tanısı düşünülmelidir. Ağırlığı hipokseminin derecesine göre yapılır.

- Hafif ARDS: PEEP 5 cm H₂O altında 200 mmHg <PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg
- Orta ARDS: PEEP 5 cm H₂O altında 100 mmHg <PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg
- Ağır ARDS: PEEP 5 cm H₂O altında PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg

PaO₂ değerine ulaşamadığı durumlarda SpO₂/FiO₂ ≤ 315 mmHg olması ile de ARDS tanısı düşünülebilir [135].

COVID-19 komplikasyonu olarak ortaya çıkan ARDS tablosunda her ne kadar Berlin kriterleri tanımı karşılanıyor olsa da bu hastaların bir kısmında ağır hipoksemiye rağmen akciğer mekaniklerinin korunması önemli bir farklılık oluşturmaktadır. Bu hastalarda, solunum sistemi kompliyansı genellikle 50 ml/cmH₂O üzerindedir. Bu hastalarda hipokseminin nedeninin pulmoner kan akımının bozulması (endotel hasarına bağlı mikrotrombus ve koagülopati) ve hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun ortadan kalkması sonucu ventilasyon/perfüzyon dengesinin bozulması sonucu olabileceği düşünülmektedir [134,135].

Akciğer patoloji bulguları : COVID-19 olgularının solunum sistemi patoloji incelemelerinde lenfositlerin baskın olduğu interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltratlar görülebilmektedir. Ayrıca viral hücresel değişikliklere işaret eden, alveoler boşluklarda belirgin nükleoller ile karakterize, atipik genişlemiş pnömositlere sahip çok çekirdekli sınırsız hücreler izlenebilmektedir. Bu bulgular SARS ve MERS enfeksiyonunda görülen bulgularla benzemektedir. Ancak SARS ve MERS olgularından farklı olarak, COVID-19 olgularında masif mukus sekresyonları izlenmiştir. Menter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başlıca ölüm sebebi eksüdatif diffüz alveolar hasar ve genellikle antikoagulan tedaviye rağmen oluşan mikrotrombuslu massif kapiller konjesyon a bağlı solunum yetmezliği olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada en belirgin histolojik özellik hiyalin membran, reaktif pnömosit değişiklikleri ve diffüz alveolar hasra eşlik eden şiddetli kapiller konjesyon (kapillarostaz) tespit edilmiştir. İmmunohistokimyasal boyamasında alveolar kapillerde fibrin birikimi ve mikrotrombus izlenmiştir [136].

Pulmoner tromboembolizm :

COVID-19 tanısı alan hastalarda artmış inflamasyon, hipoksemi, immobilizasyon ve artmış intravasküler koagülasyon hem arteriyel hem venöz sistemde trombozlarla neden olabilmektedir [137]. Klok ve arkadaşlarının yoğun bakımda COVID-19 pnömonisi tanısıyla takip edilen 184 hastanın dahil edildiği çalışmalarında hastaların venöz tromboembolizm profilaksisine rağmen %31’inde trombotik komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir [138]. COVID-19 tanısı ile tedavi alan hastalarda, takipte ortaya çıkabilecek nefes darlığı, göğüs ağrısı, hipoksemi, hemodinamik değişiklikler veya hemoptizi gibi semptomlar varlığında pulmoner tromboembolizm açısından hasta değerlendirilmeli ve ileri tetkik düşünülmelidir [132,138].

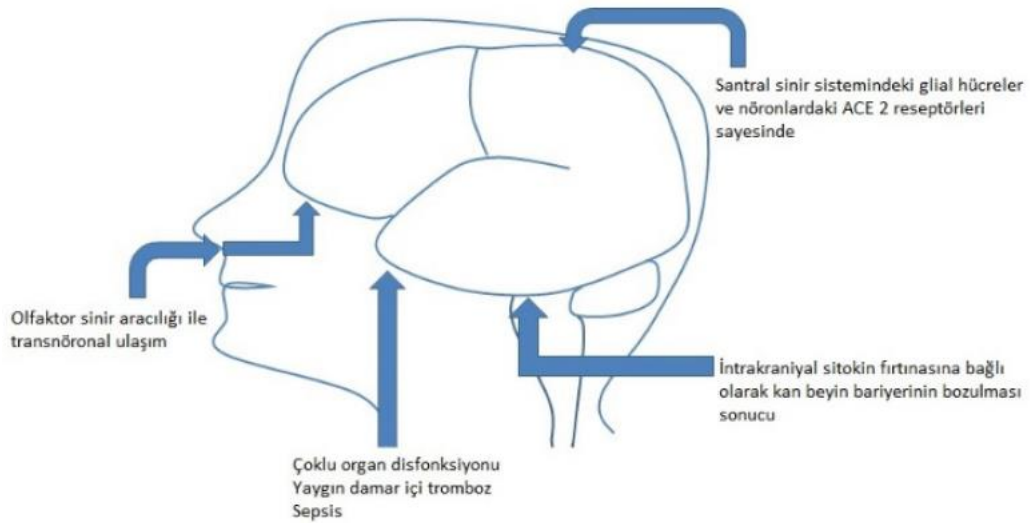
Kronik akciğer hastalığı olan hastalarda COVID-19 : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım, interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) gibi eşlik eden kronik akciğer hastalığı varlığı hastalığın şiddetinin artmasına prognozunu kötüleşmesine neden olabilir. Bunun yanında, COVID-19 bulgularının, kronik akciğer hastalığının alevlenmesi bulguları ile karışabileceği unutulmamalıdır [139].

2.7.7. COVID-19 Nörolojik tutulum

COVID-19, çoklu organ disfonksiyonu, yaygın damar içi trombozu ve sepsis ile sonuçlanabilecek ciddi bir klinik tabloya yol açabilmektedir. Bu nedenle hastalar, potansiyel olarak nörolojik komplikasyonlar açısından risk altında bulunmaktadır. En sık nörolojik semptom baş ağrısıdır [140].

Anjiotensin-dönüştürücü enzim 2 (ACE2), en fazla akciğer tip 2 alveollerinde yer almaktadır. Bununla birlikte, glial hücrelerin ve nöronlarında dahil olduğu birçok hücre tarafından da eksprese edilmektedir.

Özellikle ACE2 reseptörü sayesinde SARS-CoV-2'nin etmoid kemiğin kripriform laminasından geçerek olfaktor sinir aracılığı ile transnöronal ulaşımının gerçekleşebileceği düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında görülen nörolojik semptomlara ve komplikasyonlara yol açabilecek mekanizmalar Şekil-2.17'de verilmiştir [140].



Şekil-2.17 : COVID-19 hastalarında nörolojik semptomlara ve komplikasyonlara yol açabilecek mekanizmalar

16 Ocak 2020- 19 Şubat 2020 tarihleri arasında Wuhan'daki Huazhong Üniversitesi Hastanesi'nde laboratuvar onaylı COVID-19 tanısı olan 214 hastanın (yaş ortalaması \pm SD 52.7 \pm 15.5, kadın 127 [%59,3]) verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Yetmiş sekiz hastada (%36,4) nörolojik tutulum veya semptom görülmüştür. Bu

hastaların 53 (%24,8)'ünde santral sinir sistemi semptomu veya tutulumu (baş dönmesi;36 [%16,8], baş ağrısı 28 [%13,1], bilinç bozukluğu 16 [%7,5], akut serebrovasküler hastalık 6 [%2,8], ataksi 1 [%0,5], epilepsi 1 [%0,5]), 19 (%8,9)'unda periferik sinir sistemi tutulumu (hipoguzi; 12 [%5,6], hiposmi 11 [%5,1], hipopsi 3 [%1,4], nöralji 5 [%2,3]) ve 23 (%10,7)'ünde ise kas tutulumu görülmüştür [141]. Baş dönmesi (36 [%16,8]) ve baş ağrısı (28 [%13,1]) en sık görülen santral sinir sistemi semptomu iken, hipoguzi (12 [%5,6]) ve hipozmi (11 [%5,1]) en sık görülen periferik sinir sistemi semptomu olarak bildirilmiştir. DSÖ tanı kriterlerine göre 88 (%41,1) hasta şiddetli olarak sınıflandırılmıştır ve santral sinir sistemi semptomları şiddetli olgularda anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (40 [%45,5] ve 38 [%30,2]) [142]. Akut serebrovasküler hastalık şiddetli olgularda 5 (%5,7), 4 iskemik inme ve 1 serebral kanama) ve şiddetli olmayan olgularda 1 (%0,8), 1 iskemik inme), bilinç bozukluğu (şiddetli hastalarda 13 [%14,8] ve şiddetli olmayan hastalarda 3 [%2,4]) ve kas tutulumu (şiddetli olgularda 17 [%19,3] ve şiddetli olmayan olgularda 6 [%4,8]) şiddetli olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur [141].

Santral sinir sistemi semptomları olan hastaların, santral sinir sistemi semptomları olmayanlar ile karşılaştırıldığında lenfosit ve trombosit sayıları daha düşük iken, kan üre azot düzeyleri daha yüksek bulunmuştur [141,142].

COVID-19 ile ilişkili olabilecek ilk Guillian-Barré sendromu da Zhao ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. COVID-19 ile ilişkili Guillian-Barré sendromunun klasik postinfeksiyöz paternin aksine parainfeksiyöz bir patern sergilediği öne sürülmüştür [143].

COVID-19 ile ilişkili akut hemorajik nekrotizan ensefalopati olgusu Poyiadji ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Akut nekrotizan ensefalopati, influenza ve diğer viral infeksiyonlara bağlı görülen nadir bir komplikasyondur. İntrakraniyal sitokin fırtınasına bağlı olarak kan beyin bariyerinin bozulması sonucu meydana gelmektedir [144]. COVID-19'un şiddetli geçtiği sub-gruplarda da sitokin fırtınası sendromuna rastlanmaktadır [145].

COVID-19'lu hastaların takibi sırasında nörolojik belirtilere dikkat etmek gerekmektedir. Ayrıca ilk veya ön planda olan semptomun nörolojik olabileceği de akılda tutulmalıdır [141].

2.7.8. COVID-19 Kardiyovasküler sistemi tutulumu

Primer olarak akciğerleri etkileyen bir hastalık olan COVID-19'da, kronik akciğer hastalığı olanlara kıyasla, kardiyovasküler hastalığa sahip olanlarda mortalite oranının daha yüksek olması şaşırtıcı bir durumdur. En olası mekanizmalardan birisinin; hâlihazırdaki düşük kardiyovasküler rezervin, viral enfeksiyonla birlikte yaklaşık 4-8 kat artan metabolik ihtiyaca yanıt verememesi olduğu düşünülmektedir [146]. Bir diğer olası mekanizma ise, SARS-CoV-2 virüsünün konağın kardiyak dokularına saldırmasını ve tutulumunu sağlayan anjiyotensin-dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) bu hastalarda fazla miktarda eksprese olması, mikrotrombu ve iskemik hasara yol açmasıdır [147].

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan ve SARSCoV-2 ile enfekte olan hastalarda görülen bir diğer problem ise, COVID-19'un en sık belirtileri olan yorgunluk, dispne ve öksürüğün, hastanın alttayatan kronik kardiyak hastalığının da belirtileri arasında yer almasıdır. Bu durum, bu hastalarda COVID-19 tanısının geç konmasına neden olmaktadır [148].

Şiddetli COVID-19 olan hastaların çoğunda çeşitli komplikasyonlar meydana gelmektedir. Bu komplikasyonlar arasında en sık görülen; çeşitli vaka serilerinde sıklığı %20-41 arasında bildirilen ARDS'dir [112,131,149]. COVID-19'a bağlı görülen diğer komplikasyonlar arasında ise; aritmiler (%16,7), akut kardiyak hasar (%7,2) ve şok (%8,7) yer almaktadır. Bu komplikasyonlar, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda, yani şiddetli ve kritik hastalık tablosu olanlarda daha sıktır [131,149].

Akut kardiyak hasar ve miyokardit : Akut kardiyak hasar, yüksek hassasiyetli troponin I (hs-cTnI) değerinin referans aralığının üst sınırından yüksek olması (>28

pg/ml) olarak tanımlanmaktadır ve yoğun bakımdaki vakaların yaklaşık olarak %20'sinde meydana gelmektedir. Akut miyokardiyal hasarın enfeksiyonla ilişkili miyokardit ve/veya iskemiye bağlı geliştiği düşünülmektedir ve bu durum COVID-19'da önemli bir prognostik öneme sahiptir [88,150]. Akut kardiyak hasar gelişen hastalarda, ARDS, malign aritmi, akut renal hasar, akut koagülopati insidanslarının ve mortalite oranlarının, kardiyak hasarı olmayan hastalara göre daha yüksek olması, bunu doğrular niteliktedir. ARDS ve akut kardiyak hasar, COVID-19'da istatistiksel olarak anlamlı ve birbirinden bağımsız şekilde mortalite ile ilişkilidir. Benzer şekilde, Guo ve arkadaşlarının çalışmasında, troponin T değeri yüksek olan hastaların mortalitesi, normal değere sahip olanlara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, en yüksek mortalite oranına sahip olan hasta grubunun, altta yatan kardiyovasküler hastalığı bulunan ve enfeksiyon seyrinde troponin T yüksekliği gelişen hastalar olduğu tespit edilmiştir. Altta yatan kardiyovasküler hastalığı bulunmasına rağmen, enfeksiyon seyrinde troponin T yüksekliği meydana gelmeyen hastalarda ise mortalite riski daha düşüktür [151].

Akut kardiyak hasar görülme sıklığı erkeklerde daha yüksektir. Akut kardiyak hasar gelişen hastaların daha yaşlı ve eşlik eden daha fazla komorbiditesinin olduğu, lökosit, C-reaktif protein, D-Dimer, Prokalsitonin ve N-terminal pro-BNP düzeylerinin daha yüksek olduğu, öte yandan lenfosit sayılarının ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir [150,151].

Akut kardiyak hasar ve hatta ventriküler aritmiler, SARS-CoV-2 enfeksiyonun ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir [152,153]. İtalya'da, göğüs ağrısı ve elektrokardiyografik değişiklikler nedeniyle acil olarak kateterizasyon laboratuvarının aktive edildiği bir olguda, herhangi bir obstrüktif koroner arter hastalığı saptanmamış olup, yapılan test sonucunda hasta COVID-19 tanısı almıştır [154]. Yine İtalya'da, evde karantina altında olan hafif semptomatik hastalarda meydana gelen ani kardiyak ölüm vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, tüm COVID-19 hastalarında risk sınıflaması amacıyla miyokardiyal belirteçlere bakılmasında fayda vardır [154].

Literatürde, SARS-CoV-2 ilişkili pek çok fulminan miyokardit vakası bildirilmiş olup bu vakaların tedavisinde; glukokortikoidler, insan immünglobulinleri, inotrop ajanlar ve mekanik destek tedavileri kullanılmaktadır [152]. COVID-19 seyrinde miyokardit gelişen hastalarda yapılan otopsi serilerinde, makrofajlar ve daha nadir olarak da

CD4+ T hürelere oluşan inflamatuvar infiltratlar ve eşlik eden kardiyomyosit nekroz alanları izlenmiştir [155,156,157]. Tavazzi ve arkadaşlarının çalışmasında, kardiyogenik şok nedeni ile ölen COVID-19 hastasının miyokard biyopsi ve elektron mikroskopi incelemesinde SARS-CoV-2 partikülleri saptanmıştır [158].

Sonuç olarak, her ikisinde katkısı olduğu düşünülürse, kardiyak hasarın ne kadarının direkt viral enfeksiyona ne kadarının ise indirekt sistemik toksisite ve immunotrombotik olaylara bağlı olarak meydana geldiği halen net değildir [155,158].

Kardiyak aritmiler ve kardiyak arrest : Wang D ve arkadaşlarının çalışmasında, hospitalize edilmiş 138 COVID-19 hastasında %16.7 oranında kardiyak aritmiler gözlenmiş olup yoğun bakımda izlenen hastalarda bu oran, yoğun bakım ihtiyacı olmayanlara göre daha fazladır (%44-%6). Çalışmalarda aritmiler detaylı olarak karakterize edilmemiş olup, taş-aritmilere bradikardi ve asistole kadar geniş bir spektrumda meydana gelebilir [131]. Artmış aritmi prevalansının altta yatan metabolik bozukluklara, hipoksiye, nörohormonal ve inflamatuvar strese bağlı olduğu düşünülmektedir. Öte yandan troponin elevasyonu zemininde yeni ortaya çıkan malign taş-aritmilere, akla altta yatan miyokarditi getirebilir [159,160].

Kardiyomyopati ve kalp yetmezliği: Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, COVID-19'lu hastaların %23'ünde kalp yetmezliği izlenmiştir [88]. Kalp yetmezliğinin, daha önceden var olan sol ventrikül disfonksiyonunun alevlenmesinden mi yoksa miyokardit veya stres kardiyomyopatisine bağlı yeni bir kardiyomyopati gelişmesine bağlı olarak mı ortaya çıktığı net değildir [161]. Aynı zamanda, şiddetli parankimal akciğer hastalığı ve ARDS varlığında pulmoner hipertansiyon ve eşlik eden sağ kalp yetmezliği tablosu gelişebilir. Son olarak, mekanik respiratuar ve dolaşım desteği için ekstrakorporeal membranöz oksijenizasyon (ECMO) veya diğer teknikler kullanılacaksa, hastanın eşlik eden kardiyogenik yetmezliğinin olup olmadığının belirlenmesi, cihaz seçiminde değişikliklere (venovenöz yerine venoarteriyel ECMO kanülasyonu gibi) yol açacağı için oldukça önemlidir [153].

Venöz tromboembolik hastalık: COVID-19 ile enfekte hastalarda anormal koagülasyon parametreleri ve venöz tromboembolizm riskinde artış olduğuna dair çeşitli vaka bildirimleri vardır [15,83]. Zhou F ve arkadaşlarının retrospektif kohort çalışmasında ise, artmış D-Dimer (>1 gr/L) düzeylerinin artmış hastane içi mortalite

ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [88]. Tang N ve arkadaşlarının çalışmasında ise, fatal seyreden hastaların %71,4'ünde dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) izlenmiştir [15]. DIC'in yanı sıra, kritik hastalığa bağlı uzun süreli immobilizasyon nedeniyle de hastalar, artmış venöz tromboemboli riski ile karşı karşıyadır. Bu hastalarda aynı zamanda, vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonu da hiperkoagülabilitateye katkıda bulunabilir. Son olarak, kritik hastalığa sahip bir COVID-19 vakasında, ani gelişimli hipoksi ve hemodinamik instabilite durumunda, tromboembolik olaylar mutlaka akla getirilmelidir [15,83].

Akut koroner sendromlar: COVID-19 hastalarında akut koroner sendromlar da meydana gelebilir, öte yandan bu durumun insidansı belirsizdir. İnflamasyona bağlı ateroskleroz plağı içerisinde endotel ve düz kas hücre aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu ve doku faktörü ekspresyonu, artmış trombotik eğilim gibi faktörler, COVID-19 esnasında akut koroner sendrom gelişme riskini arttıran faktörlerdir [162]. Viral enfeksiyonların akut koroner sendromları, aritmileri ve kalp yetmezliğini tetikleyebileceği bilinen bir gerçektir. Bu durumun şiddetli sistemik inflamatuvar yanıtı ilaveten arteriyel plak seviyesinde lokalize vasküler inflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir [163,164,165]. Sunum-ihya dengesi dengesizliğinin yanı sıra abartılı inflamatuvar yanıtı bağı olarak meydana gelen miyokardiyal hasarın, COVID-19 sırasında meydana gelen kardiyak komplikasyonların nedeni olduğu düşünülmektedir.

Öte yandan, miyokardiyal ve pulmoner ACE2 yollarında meydana gelen hızlı ve şiddetli downregülasyonun da SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ortaya çıkan miyokardiyal hasarı arttırabileceği öne sürülmektedir [166]. ACE2 aracılı sinyal yollarının kardiyak hasar gelişmesinde rolü olabilir. Miyokardiyal hasarın gelişmesinde rol oynadığı düşünülen diğer mekanizmalar arasında; sitokin fırtınası, interferon aracılı şiddetli immünopatolojik olaylar ve respiratuvar disfonksiyona bağı meydana gelen hipoksemi yer alır [167,168].

COVID-19 ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar, akut hastalık tablosu geçtikten çok sonra, uzun vadede de ortaya çıkabilir, hatta kronik sekellere yol açabilir (gecikmiş miyokardit, pulmoner fibrozis, hiperlipidemi, vb). Öte yandan, akut semptomlar geçtikten sonra ortaya çıkan komplikasyonlara dair vaka bildirimleri de mevcuttur [153].

COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı kardiyovasküler yan etkiler :

Hidroksiklorokin ve azitromisin, COVID-19 tedavisinde ve profilaksisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Her iki ilacın da QT interval uzamasına ve torsades des pointes riskine yol açtığı bilinmektedir [169,170,171]. İleri yaş, kadın cinsiyet, diüretik kullanımı, hipokalemi, hipomagnezemi, ateş, bazal QTc mesafesinin uzun olması (>450 msn), kalp yetmezliği, iskemi ve sepsis, mevcut ilaçlar kullanılırken QTc aralığının uzama riskini arttıran risk faktörleri arasında yer almaktadır [172,173,174].

Aritmi riskini azaltmak için alınması gereken önlemler arasında;

- Bazal QTc \geq 500 msn olan veya bilinen konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda bu tedavilerin verilmemesi
- Tedavi sırasında kalp ritminin ve QT intervalinin monitörize edilmesi ve QTc>500 msn veya QTc'de >60 msn artış durumunda tedavilerin kesilmesi
- Eşlik eden hipokalemi ve hipomagnezeminin düzeltilmesi sayılabilir [175].

Klorokin ve hidroksiklorokin aynı zamanda restriktif veya dilate kardiyomiyopati ve çeşitli iletim anormalliklerine de yol açabilir. Bu etkiler akut dönemde veya gecikmiş şekilde ortaya çıkabilir.

Ribavirin bilinen bir kardiyovasküler toksisitesi olmamasına karşın, lopinavir/ritonavir QT ve PR uzamasına yol açabilir. Bazal QT mesafesinin uzun olması, QT mesafesini uzatan diğer başka ilaçların eş zamanlı kullanımı gibi faktörler bu riski artırır. Gerek ribavirin gerekse lopinavir/ritonavir, eş zamanlı kullanılan antikoagülan tedavi ile etkileşebilir. Ribavirin warfarin üzerindeki etkisi değişkendir, lopinavir/ritonavir kullanılırken ise warfarin dozunun azaltılması, hatta

Rivaroksaban ve apiksaban gibi CYP3A yolağını kullanan anti-koagülanların tamamen kesilmesi gerekebilir [176,177]. Lopinavir/ritonavir, P2Y12 inhibitörlerinin aktivitesini de etkileyebilir, klopidogrel ve prasugrel aktif metabolitlerinin serum konsantrasyonlarında azalmaya yol açarken, tikagrelorun serum konsantrasyonlarını artırır. Bu nedenle, ABD ve Kanada'da lopinavir/ritonavir kullanan hastalarda tikagrelor kullanımı artmış kanama riski nedeniyle önerilmemektedir.

Remdesivir ve favipiravir, COVID-19 hastalarında yeni kullanılmaya başlanan bir ajandır ve olası kardiyovasküler yan etkilerine dair bir veri henüz bildirilmemiştir.

Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımına dair çekinceler : bazı yayınlarda, ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) kronik kullanımının ACE2'yi upregüle ederek virüse yatkınlığı arttıracığı öne sürülmüştür [178]. Diğer bazı çalışmalarda ise, tam tersine, ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin ACE2'nin akciğer koruyucu etkisini potansiyalize edeceği vurgulanmıştır [179,180]. Şu ana kadar COVID-19 vakalarında, ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin kullanımının spesifik bir fayda ya da risk oluşturduğunu gösteren deneysel ya da klinik hakemli bir veri yoktur. Bu nedenle COVID-19 tanılı hastalarda mevcut ilaçların kullanımına devam edilmesi önerilmektedir.

2.7.9. COVID-19 GİS tutulumu

Daha önceki SARS ve MERS çalışmalarına göre; coronavirüslerin gastrointestinal trakta yönelimi olduğu belirlenmişti. 2004 yılında Hung ve ark.'nın [181] yaptığı çalışmada, SARS-CoV RNA dışkı örneklerinde saptandığı gösterildi. Ayrıca, 2003 yılında Leunf WK ve ark. [182] yaptığı çalışmada, SARS virüsünün otopsi ve biyopsi materyallerinin elektron mikroskopik incelemelerinde, ince ve kalın bağırsaklarda virüsün aktif replike olduğu gösterildi. Benzer şekilde, Zhou ve ark. 2017'de yayınladıkları çalışmada, MERS CoV virüsünün, enterik enfeksiyon oluşturduğunu ve intestinal epitele yüksek oranda afinite gösterdiğini göstermiştir [183].

30 Ocak 2020 tarihinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen ilk koronavirüs olgusunun dışkı ve solunumsal materyallerinden real time revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PZR) ile virüsün saptanması sonucu SARS-CoV2 virüsünün gastrointestinal sistemde kolonize olabileceği gösterilmiştir [184].

ACE 2 reseptörü, özellikle, akciğerde Tip II alveolar hücrelerde yüksek oranda bulunurken, aynı zamanda, gastrointestinal sistemde de ince barsakta özellikle ileumda absorptif intestinal hücrelerde, kalın bağırsakta, üst özofagus ve stratifiye epitel hücrelerinde bulunmaktadır. Zhao ve ark. viral nükleokapsid proteinin, gastrik, duodenal ve rektal epitel sitoplazmasında boyandığını göstermişlerdir [104]. Ayrıca,

Wang ve ark. ince bağırsak ve kalın barsak ve hepatositlerin yanı sıra, ACE 2 reseptörlerinin kolanjiyositlerde çok daha fazla bulunduğunu belirlemiştir [185].

Covid-19 hastalarında tipik olarak solunumsal sorunlar ve yüksek ateş saptanırken, azımsanmayacak sayıda hastada anoreksi, diyare, kusma, karın ağrısı, gastrointestinal kanama şeklinde, gastrointestinal semptomların görüldüğü bildirilmiştir [185].

Covid-19 pandemisi nedeniyle yayınlanan olgu serileri ve retrospektif çalışmaların analizinden elde edilen verilere göre, covid-19 hastalarında %3-%79 arasında gastrointestinal semptomlar görülmektedir [186].

Erişkinlerde en sık rastlanan gastrointestinal semptom anoreksi (%39.9-50.2) iken, ishal hem erişkin hem de çocuklarda en sık görülen (%2-49,5) gastrointestinal semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. İshal Covid-19 enfeksiyonu tanısı öncesi ilk bulgu olabilir ve ortalama $1.4 \pm 2,5$ gün sürdüğü belirlenmiştir [186].

Hastalarda görülen diyarenin çeşitli nedenlere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenler arasında, viral nükleokapsidin, gastrointestinal sistem epitelinde bulunması nedeniyle virüsün gastrointestinal sisteme direkt saldırısı ön planda yer alırken, tedavide kullanılan ajanların ishal ve bulantı yapıcı etkisi, antibiyotikler ile indüklenen disbiyozis varlığı da diğer nedenler arasında yer almaktadır.

Yine Çin'den (Wuhan'dan) bildirilen, pek çok çalışmada, erişkinlerde ishal oranları %2.0-35.6 arasında, bulantı ve/veya kusma oranları %1.0 ile %17.3 arasında bulunmuştur [119,187,188].

Ayrıca bu hasta gruplarının içinde, üç merkezden yapılan yayınlarda, %2.2 ile %6.0 arasında abdominal ağrı saptandığı da belirtilmiştir [131].

Yang ve arkadaşları ve Xiao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, özellikle, hastalığın ciddi seyrettiği olgularda, gastrointestinal sistem kanamalara %4-%13.7 oranında rastlanabileceğini bildirmişlerdir [159,187].

Hastaların bir kısmında hiçbir solunumsal bulgu olmadan yalnızca gastrointestinal semptom görülebilir. Ciddi olgularda gastrointestinal semptom görülme olasılığı artar.

GİS tutulumuna dair histopatolojik bulgular: Liu ve ark., [189] 85 yaşında COVID-19 tanılı hastaya yapılan otopsi incelemesi sonrasında, hastanın ince

bağırsaklarında, segmental dilatasyon ve stenotik alanlar olduğunu belirtmişler. Çin Sağlık Bakanlığına ait yayınlanan kılavuz da ciddi COVID-19 nedenli ölen bir olguda, gastrointestinal mukozada değişen derecelerde, dejenerasyon, nekroz ve mukozal dökülme belirtileri olduğu bildirilmiştir [190]. Patoloji materyallerinin, gastrik ve intestinal epitelyal hücrelerin ve glanduler epitelyel hücrelerin silyalarının, ender olarak da özofajiyal squamöz epitelyal hücrelerin, özellikle harap olmuş alanlarının ACE 2 ile boyandığını göstermiştir. Viral nükleokapsid proteinin, gastrik, duodenal, rektal glandüler hücre sitoplazmalarında gösterilmesi de virüsün immün yanıt aracılı hasardan çok, direk hücreye saldırıp harap ederek gastrointestinal hasar oluşturduğunun bir kanıtı olabilir [189].

Karaciğer tutulumu:

İshal, karın ağrısı, anoreksi, bulantı-kusma gibi gastrointestinal semptomların yanı sıra Covid-19 hastalarında karaciğer hasarını gösteren kan değerlerinde de artış görülebilir. Çeşitli çalışmaların verileri ışığında, hastalık seyri boyunca, %14.8-%53.1 oranında alanine aminotransferaz (ALT), aspartate amino transferaz (AST) değerlerinde artış olabileceği, buna hafif düzeyli bilirubin artışının da eklenebileceği bildirilmiştir [106 119,131,159].

Karaciğer hasarının daha çok şiddetli Covid-19 olgularında rastlandığı belirtilmiştir. Karaciğer enzim yükseliği olan hastaların %14,5'inde ateş varken, normal karaciğer enzimleri olanlarda bu oran %4.3 olarak saptanmış olup karaciğer enzim yükseliği olanlarda Prokalsitonin ve CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Karaciğer enzim yükseliği olan hastalarda, Lopinovir/Ritonavir kullanımı daha fazla saptanmıştır ve aynı zamanda yatış süreleri daha uzun olmuştur [131,159].

Karaciğer hasarı mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hepatositlerin direk viral enfeksiyonu, immün aracılı hasar ya da ilaç toksisitesinin yol açabileceği düşünülmektedir [191]. COVID-19 virüsünün özellikle kolanjiyositlere yoğun afinitesinin olması ve buradaki ACE2 reseptörüne bağlanma oranının yüksek olması da bozulmuş karaciğer fonksiyonunu açıklayabilmektedir.

Fekal-Oral bulaş ve COVID-19 : Pek çok çalışmada dışkıda yada anal/rektal sürüntülerde: viral RNA varlığı gösterilmiştir [192,193,194]. Dışkı PCR testinde,

Fekal nükleik asit, solunumsal örneklerin pozitifleşmesinden 2-5 gün sonra pozitifleşir. %23-%82 hastada respiratuvar örneklerin negatifleşmesinden sonra da fekal testlerin pozitifliğinin 1-11 gün daha devam ettiği gösterilmiştir [195,196]. Ayrıca tedavilerinde kortikosteroid olanlarda, dışkıda daha uzun süreli PCR pozitifliği varlığı gösterilmiştir [196]. Dışkıda uzun süre viral RNA'nın pozitif bulunması, gastrointestinal traktta hücrelerde virüs barındıran hücrelerin çok sayıda dökülmesi ve bu dökülmenin klinik semptomlar bittikten sonra da devam etmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Ong ve ark. [197] ishalleri olmayan COVID-19 pozitif hastaların banyolarından aldıkları örneklerde, RT-PCR ile fekal pozitifliği saptamışlardır. Von doremalen ve ark.'nın [198] yaptığı çalışmada, virüsün aerosol olarak en az 3 saat var olabildiğini ve bu tuvaletlerin ortak paylaşımı sırasında virüsün fekal- aerosol bulaşı ile sağlıklı insanları enfekte edebileceği düşünülmektedir ancak fekal-oral ile temas ispat edilememiştir.

Fekal oral bulaşın varlığı ve hastaların iyileşme süreçlerinde de bu riskin devam etmesi konusundaki tartışmalar ortak tuvalet kullanılmaması gerekliliğini, endoskopi ünitesinde çalışan ekibin yüksek riskli olduğunu ve gerekli üst düzey önlemler alınması gerektiğini göstermiştir.

Ayrıca yaz aylarında hijyen önlemlerine dikkat edilmeyen, ortak yüzme havuzlarının kullanımının da yine aerosol bulaşı açısından risk yaratabileceği düşünülmektedir [198].

2.7.10. COVID-19 Renal tutulum

Yaygın alveolar hasar ve ARDS, COVID-19'un ana özellikleri olmasına karşın çoklu organ tutulumunun kaçınılmaz olarak geliştiği, etkilenen hastalarda kardiyovasküler sistem, sindirim sistemi, sinir sistemi ve böbrekler dahil olmak üzere çoklu organlarda işlev bozukluğuna maruz bıraktığı bilinmektedir. SARS-CoV hastalarında Akut böbrek hasarı (ABH) sık gelişmektedir ve böbrek yetmezliği gelişen hastaların yaklaşık %92'si ölümcül seyretmektedir. Bu nedenle ABH, özellikle hastanede yatan

hastalarda ölümcül bir SARS komplikasyonu olarak tanımlanmıştır. Benzer şekilde, SARS-CoV-2 olgularında da böbrek yetmezliği mortalitenin majör öncüllerinden olabileceği, SARS-CoV göre SARS-CoV-2 ile enfekte olan bireylerde daha sık ABH gelişebilmektedir. Genel popülasyonda hastaneye yatırılan hastaların %3,2-21'inde ve yoğun bakım ünitelerinde %35-50'inde akut böbrek hasarı geliştiği bilinmektedir [199].

Kronik böbrek hastalarında, diyaliz hastalarında ve böbrek nakli hastalarında bağışıklık sistemi baskılanmış olduğu için enfeksiyon riski artmıştır. SARS-CoV-2, enfekte bir hastanın idrar örneğinden izole edilmiştir. Albüminüri ve hematüri olan COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda idrarda viral RNA izolasyonu, böbreklere potansiyel viral afiniteyi (tropizm) destekler [200]. SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların renal tübül hücrelerinde SARS-CoV-2'ye ait nükleokapsid proteinlerinin bulunması, virüsün insan böbrek hücrelerini de hedef aldığını kanıtlamaktadır [201]. İmmün disregülasyonun bir sonucu olarak organ işlev bozukluğuna ek olarak ortaya çıkan kanıtlar, SARSCoV-2'nin doğrudan sitopatik bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Son çalışmalarda, podositlerde ve proksimal kıvrımlı tübüllerde viral alım için gerekli olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2), serin proteaz ailesinin üyeleri ve TMPRSS2 (transmembraneprotease serine 2) genlerinin önemli bir ekspresyonunun olması, onları SARS-CoV-2 için potansiyel bir konak haline getirir [202,203]. Bu bilgiler SARS-CoV-2'nin nefrotropik bir virüs olduğunu desteklemektedir. İnsan ACE-2 gen/protein ürünleri glomerüllerden daha ziyade tübüllerde bulunduğundan dolayı, SARSCoV-2 ile böbrek tutulumu, glomerüler hasar bulguları olmaksızın tübülointerstisyel sahada makrofaj infiltrasyonu ve tübüler hasarla seyretmektedir [201].

Ölüm nedeni çoklu organ disfonksiyonu ile birlikte solunum yetmezliği olan kesin tanı COVID-19'lu hastalarda yapılan 26 (ortalama 69 yaşında 19 erkek ve 7 kadın) otopside böbrek anormallikleri ışık mikroskopisi, ultrastrüktürel gözlem ve immün boyama ile analiz edilmiştir [204]. 26 hastanın 9'unda serum kreatinin artışı ve/veya yeni başlayan proteinüri şeklinde böbrek hasarı klinik belirtileri vardı. Işık mikroskopisinde, fırçamsı kenar kaybı, vakuolar dejenerasyon ve aşikâr nekroz ile

yaygın proksimal tübül hasarı geliştiği gözlenmiştir. Bazı hastalarda hemosiderin granülleri ve pigmentli silindirler görülmüştür. Trombosit veya fibrinoid materyal olmadan endotelial hasara bağlı olarak mikrovasküler lümenlerin eritrositlerle tıkanığı gösterilmiştir. 3 hastada ciddi endotelial hasarla ilişkili glomerüler kapillerde segmental fibrin trombus ve 7 hastada iskemik değişikliklere bağlı plazmanın Bowman boşluğuna birikmesiyle psödokresent görünümü saptandı. Elektron mikroskopisinde proksimal tübül epitelinde, podositlerde ve distal tübülde belirgin sivri koronavirüs benzeri partikül kümeleri görülmüştür. Ayrıca, SARS-CoV-2 reseptörü ACE-2'nin, COVID-19'lu hastalarda upregüle olduğu ve SARS-CoV nükleoprotein antikoru ile immünboyanma tübüllerde pozitif bulunmuştur [204]. Ancak tübüller ve glomerüler visseral epitelial hücreler SARS-CoV-2'nin ana hedefi olsa da hastalığın etkisi veya birtakım ilaçlarla ACE-2 ekspresyonu/dağılımının değişebileceği ve farklı böbrek hücrelerinin de virüsten etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. SARS-CoV-2'nin doğrudan virülansına ek olarak, ABH'ye katkıda bulunan faktörler arasında sistemik hipoksi, anormal pıhtılaşma ve olası ilaç veya hiperventilasyonla ilişkili rabdomiyoliz bulunmuştur. Bu bulgularla, SARS-CoV-2 virüsünün renal tübüler epitel ve podositleri direkt olarak enfekte ederek ABH ve proteinüriye yol açtığı söylenebilir [204].

COVID-19'lu hastalarda farklı böbrek anormallikleri bildirilmiştir. İlk başvuruda 59 COVID-19 hastasının %34'ünde masif albüminüri, %63'ünde hastane yatışı sırasında proteinüri ve %27'sinde BUN yüksekliği (ölenlerin 2/3'ü) ile beraber böbrek bilgisayarlı tomografisinde (BT) inflamasyon ve ödem ile uyumlu bulgular gözlenmiştir. Prospektif bir kohort çalışmasında, başvuru anında 710 COVID-19 enfeksiyonlu hastanın (ortanca yaş 63 ve %52.4'ü erkek) %43.9'unda proteinüri ve hematüri, %26.7'sinde hematüri, %14.4'ünde serum kreatinin, %13.1'inde BUN yüksekliği ve 60 mL/dak/1.73 m² altında eGFR bulunmuştur. Bu hastaların 113'ü (%16.1) hastanede ölmüştür. Çalışma döneminde hastane ilişkili ABH hastaların %5.1'inde görülmüştür [205].

ABH gelişen COVID-19 hastalarda ABH olmayanlardan 5.3 kat ve eşlik eden kronik hastalığı olanlarda ise komorbid kronik hastalığı olmayanlardan ~1.5 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir [206]. COVID-19'da sepsis, şok, sitokin hasarı, kardiyorenal organ hasarı, hipoksi, karın içi hipertansiyon, sıvı dengesizliği, hipoperfüzyon,

rabdomiyolize bağılı túbüler toksisite ve endotoksin gibi birçok faktör ABH'ye yol açabilir (30). Sitokin fırtınası karşısında uyumsuz bir sistemik inflamatuvar bağışıklık cevabı, böbrek túbüllerinde hipoperfüzyonla ilişkili hasara katkı yapar [200]. COVID-19'lu hastalarda ölümcül komplikasyonlarından biri olan ABH'nin patofizyolojisi üzerine yapılan bazı çalışmalar, ABH'nin virüs kaynaklı sitopatik etkiden kaynaklandığını göstermiştir [203].

Çok değişkenli analizde ABH gelişme riskini arttıran faktörler; yaş, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, siyah ırk, hipertansiyon, ventilasyon ihtiyacı ve vazopressör medikasyonlar olarak saptanmıştır [207]. Mount Sinai deneyiminde taburcu edilen ya da ölen 1,124 ABH'li hastanın %30'u tam iyileşirken, tam iyileşmeyen %70'inde ise taburculuk esnasında ortalama serum Kreatinin düzeyi 1,9 mg/dL ölçülmüştür. Taburcu olan 486 ABH'li hastanın %57'sinde tam iyileşme olurken, tam iyileşmeyen %43'ünde ortalama serum kreatinin değeri 1,2 mg/dL ölçülmüştür [208].

ABH, COVID-19 hastalarında mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür [209]. Mount Sinai serisinde mortalite oranları; hastanede ABH gelişenlerde %45, ABH gelişmeyenlerde %7, YBÜ'de ABH gelişenlerde %52, YBÜ'de ABH gelişmeyenlerde %9 ve YBÜ dışında ABH gelişen hastalarda %41 olarak bulunmuştur [208].

2.7.11. COVID-19 Dermatolojik tutulum

Her ne kadar SARS-CoV-2 dermatropik bir virüs değildir ve deri viremi esnasında keratinositler potansiyel olarak etkilenmektedir denilse de keratinositlerdeki yüksek ACE2 ekspresyonu özellikle bariyer fonksiyonu bozulmuş deriden virüsün yeni bir giriş yolu bulabileceğini de düşündürmektedir [210].

Viral enfeksiyonlarda tanımlanan çeşitli deri bulguları tanısal ya da prognostik değere sahiptir. COVID-19 pandemisinde deri lezyonlarını tanımakta nispeten erken bir noktada olsak da her geçen günde enfekte hastalarda dünyanın dört bir yanından farklı ve yeni kütanöz belirtiler bildirilmektedir [122,211].

Dermatöz morfolojisine göre ve hastalık şiddetine göre ilk sınıflama İspanyol cohort çalışmasında sunulmuştur [212]. Bu çalışma 375 hasta üzerinde yapılmıştır ve 5 ana kategoride sınıflama olmuştur; Makülopapuler lezyonlar (% 47; perifoliküler lezyonlar, pitriazis rosea benzeri lezyonlar, nonpalpabl purpura ve palpabl purpura); Akroiskemik lezyonlar (% 1; Psodo-Chilblain=COVID parmağı), ürtiker (%19), veziküller lezyonlar (%9), Livedo/ nekrozis (%6). Bu sınıflamada ayrıca hastalık şiddeti ile deri lezyonlarının ilişkisi de irdelenmiş olup psödö-chilblain daha hafif şiddetli olgularda livedoid lezyonlar en şiddetli olgularda, veziküller lezyonlar orta şiddetli olgularda, ürtikeryal lezyonlar ve makülopapuler lezyonlar ise şiddetli olgularda bildirilmiştir [212].

Ayrıca polimorfik kütanöz morfolojiler ile hastalığın evresine göre farklılıklar görülmektedir. Bu bulguların bazıları (özellikle veziküller lezyonlar) daha çok ilişkili bulgu ve semptomlardan önce görülebilir ve bu bulgular hastaların takibinde COVID-19'un diğer belirtilerinin gösterebileceğini düşündürmekte olup, Livedo/nekroz'un prognostik önemi olup hastalığın daha ileri aşamalarında ortaya çıkmaktadır (16). Bir başka özellik de bazen döküntünün olduğu zamanda hastalarda PCR sonuçları negatif olabilmesidir [212].

SARS-CoV-2 ilişkili dermatolojik bulguların patogenezinde kısaca üç teori sunulmuştur [213].

- **Viral nükleotidlere karşı immün cevap ve viral replikasyon:** Viral ekzantemlere benzeyen klinik özelliklerde olduğu gibi morbilliform erüpsiyon, peteşial döküntü, eritematöz-purpurik makuller, yaygın ürtiker, varisella benzeri veziküller

- **COVID-19'a bağlı sistemik sonuçlar:** hiperinflamasyon /sitokin fırtınası, koagülasyon ve endotelial hasara bağlı trombotik patern, trombotik vaskülopati ve vaskülit bağlı sekonder kütanöz erüpsiyonlar; periferel siyanöz, bül ve kuru gangren, gecici livedo retikularis, Chilblain benzeri kırmızı renkli papuller, retiform purpura

- **COVID-19 ilaçlarına bağlı mukokutanöz yan etkiler:** COVID-19 tedavi ajanlarının ve bu ilaçların etkileşimlerine bağlı artmış bir ilaç yan etki riskini de göz önünde bulundurmak gerekiyor. Bu nedenle, deri bulguların gelişiminde viral nedeni veya ilaç erüpsiyonunu destekleyen ipuçlarını bulmak esas olacaktır.

İspanyol cohort çalışmasındaki sınıflamaya uygun COVID-19 ilişkili deri lezyonları 5 kategoride değerlendirilmiştir [212].

• **Akral eritem, vezikül püstül (psödochilblain=COVID-19 parmağı)** : Akral pernio benzeri lezyonlar COVID nedeni sistemik olaylara sekonder kendi kendini sınırlayabilen kutanoz akroiskemik erüpsiyondur. Akral lezyonlar için birçok mekanizma önerilmiştir fakat Tip1 interferon aracılı kompleman aktivasyonu ve sonucunda ortaya çıkan mikroanjyopati/mikrotrombüs daha muhtemel gibi görülmektedir. Bazı yazarlar chilblain benzeri (perniosis) lezyonların virüs taşıyıcılığı veya geçirilmiş enfeksiyonun bir işareti olabileceğinden bahsedilmektedir. Çoğu olguda sistemik semptomlardan 3-4 hafta sonra ortaya çıkmıştır. Resim-2.8 COVID-19 parmağı vaka örneği verilmiştir.



Resim-2.8 Akral pernio/COVID-19 parmağı örneği

• **Makülopapüler erüpsiyon ve maküler eritem** : COVID-19 ile en sık bildirilen deri bulguları grubunu oluştururlar. Polimorfizm vardır. Morbiliform, perifollikuler rash, eritema multiforme benzeri, pitriasis rosea benzeri (roseoliform), eritema elevatum benzeri, purpurik (Punktiform purpura), Dengue benzeri peteşial erüpsiyon, pruritik purpurik fleksural erüpsiyon görünümünde olabilir. Paofizyolojisinde viral antijenlere karşı immün yanıt ve ilaç erüpsiyonu tip IV ilaç hipersensitivite reaksiyonu vardır. Azitromisin, Lopinavir/Ritonavir ile daha sık, antimalaryal ilaçlar ve Parasetamol ile daha az görülmektedir. Sıklıkla COVID-19 semptomları ile eş zamanlı

ortaya çıkabileceği gibi (%61), hastalığın erken döneminde (%5) ya da daha ileri evrede (%34) de görülebilir [212].

• **Ürtiker** : Viral antijenlere ya da ilaç haptenlerine immün cevap olarak yada IgE aracılı Tip 1 hipersensitivite reaksiyonu veya antimalarial, Azitromisin ve antiviral COVID-19 ilaçları ile ürtiker bildirilmiştir. Sıklıkla COVID-19 semptomları ile eş zamanlı ortaya çıkarken (%61), %35 olguda geç dönemde, %4 olguda erken dönemde görülebilmektedir. Daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir. Jeneralize ya da lokalize olabilir.

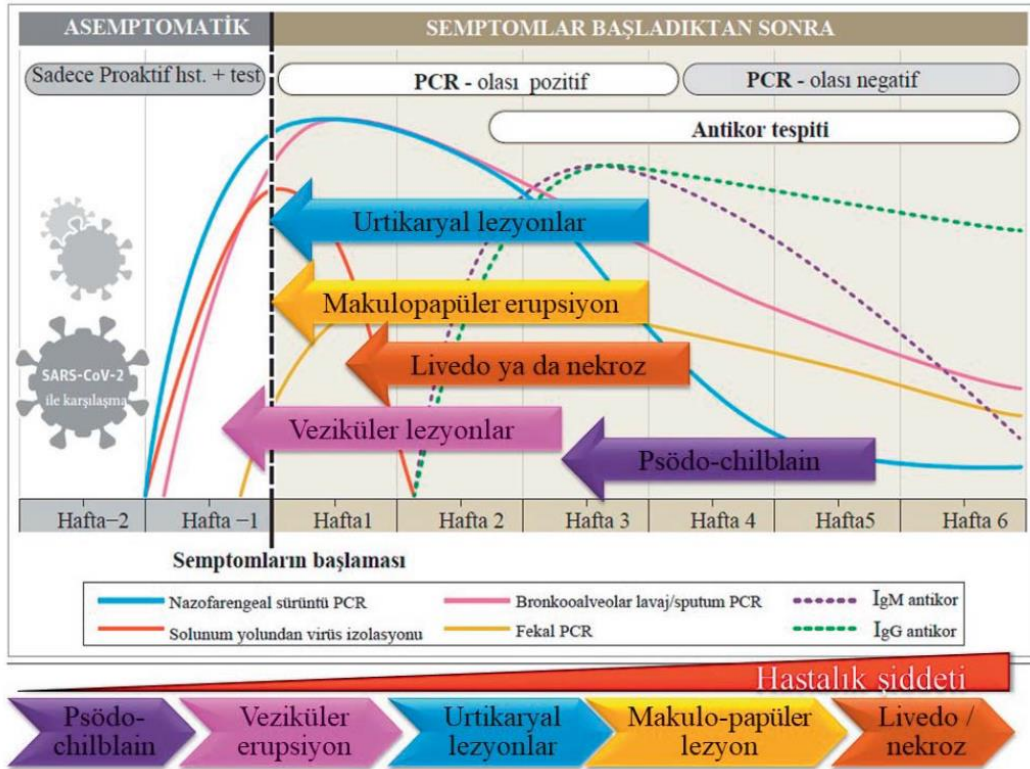
• **Papülo-veziküler lezyonlar**: Su çiçeği benzeri monomorfik minimal kaşıntılı ya da asemptomatik papuloveziküler lezyonlar şeklindedir ve bazen büllöz hemorajik-ekimotik olabilir. Olguların çoğunda herhangi bir ilaç anamnezi yoktur ve viral ekzantem şeklinde viral antijenlere karşı immün cevap olarak ortaya çıkmaktadır.

• **Livedo, retiform purpura, nekrotik lezyonlar** : COVID-19 nedenli sekonder olaylar sonucu iskemik kütanöz bulgulardır, derin dermiste arterial trombüslerden, yüzeysel mikrotrombüslere kadar değişen vasküler oklüzyon sonucudur. Daha şiddetli hastalıkta kompleman aktivasyonu ya da viral inklüzyonlara karşı gelişen yaygın sistemik koagülopatiyeye bağlı endotelit ve epitelial hücre disfonksiyonu ya da kompleman aktivasyonuna ikincil olabilir. Livedoid vaskulopati/vaskulit/nekrotik lezyonları daha şiddetli hastalığı olan ve daha yaşlı hastalarda saptanmıştır. Resim-2.9 da lezyonlar gösterilmiştir [212].

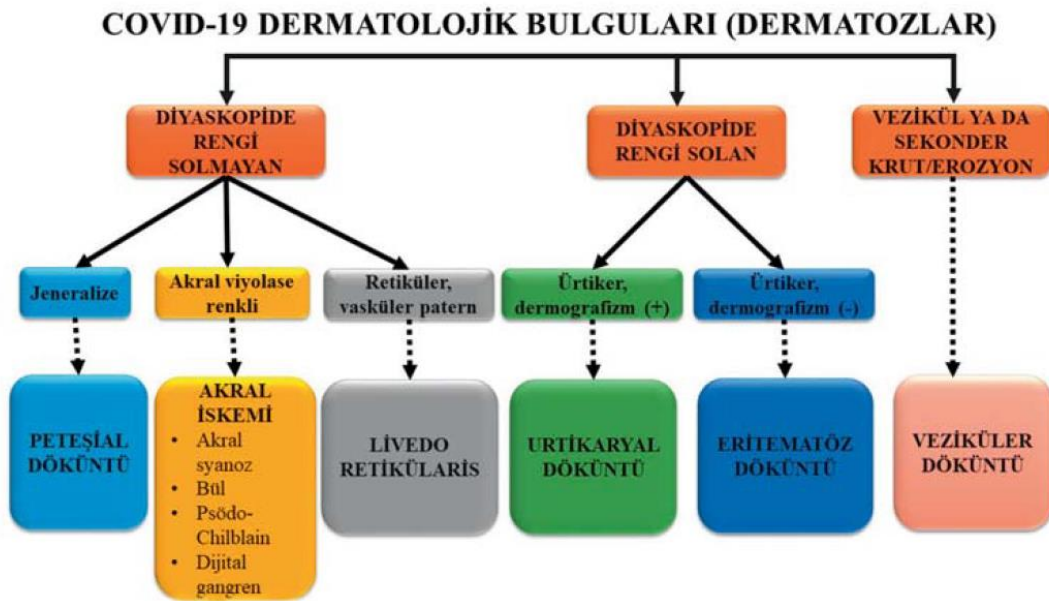


Resim-2.9 : Livedo, nekrotik lezyonlar, retiform purpura.

Dermatolojik bulguların hastalığın evre ve şiddetine göre zamanlaması Şekil-2.18’de , bu bulguların tanısal algoritması Şekil-2.19’da gösterilmiştir [214].



Şekil-2.18. COVID-19 dermatolojik bulgularının hastalığın evreleri ve şiddetine göre görülme zamanları



Şekil-2.19 : COVID-19 kütanöz bulgularını için tanısal algoritma

Bu hastalığın polimorfik mukokütanöz belirtileri hakkında her geçen gün birçok yeni bilgi edinmekle birlikte cevaplanması gereken bazı konular göze çarpmaktadır. COVID-19 hastalarında deri döküntülerinin insidansı, hastalık süresince hastalara birçok ilaç kullanılmakta olup döküntülerin ne kadarının ilaçlara bağlı olması, SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunu düşündüren patognomonik erken kütanöz bulgunun olup olmadığı, SARS-CoV-2 virüsünün diğer bazı virüsler gibi latent özelliği olup olmaması cevaplandırması gereken noktalardır [214].

2.8. Viral enfeksiyonlar ve COVID-19 da Sitokin fırtınası, koagülopatinin mekanizması

2.8.1. Sitokin fırtınası : Sitokin Salınım Sendromu kimerik antijen reseptör (CAR)-T hücre tedavisi, tedavi edici antikolar ve haploidentik allojenik transplantasyona bağlı ortaya çıkan; ateş ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu ile gözlenen akut sistemik inflamatuvar bir sendromdur [215]. COVID-19 ve influenza benzeri ciddi viral enfeksiyonlarla ortaya çıkan sitokin salınım sendromu benzeri tablo sitokin fırtınası olarak adlandırılır. Sitokin fırtınası sistemik dolaşıma hızlı ve çok fazla miktarda sitokin salındığı ciddi bir immün sistem hiperreaksiyonudur. Enfeksiyonlara (özellikle viral enfeksiyonlar), otoimmün hastalıklara, ilaçlara ve immün sistem modülatörü tedavilere bağlı sitokin fırtınası oluşabilir; ateş ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu bulguları görülür ve hipersitokinemi olarak da adlandırılır [215].

Koronavirüs ile ilişkili şiddetli akut solunum sendromunun (SARS) patogenezinde, yüksek plazma inflamatuvar sitokinler [interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve interferon (INF) ve kemokinleri içeren bir sitokin fırtınası yer alır [167,217]. Benzer şekilde, COVID-19'da yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, INF ile indüklenebilir protein (IP10), monosit

kemoatraktan protein (MCP1), makrofaj inflamatuvar protein (MIP1A) ve TNF- α plazma düzeyleri daha yüksek saptanmıştır ve sitokin fırtınası sendromu hastalığın şiddeti ile orantılı olduğu gözlenmiştir [133].

SARS-CoV-2, alveoler ve gastrointestinal epitel hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemini aktive ederek IL-6 da dahil olmak üzere çok sayıda sitokin salınmasına neden olur [218]. T hücre ve monosit/makrofaj aktivasyonu ile gözlenen aşırı sitokin salınımının oluşturduğu inflamatuvar yanıt, vasküler permeabilityyi artırır, alveollerde eksüdatif sıvı birikimine yol açar ve solunum yetmezliğine neden olur [218].

Sitokinler patofizyoloji ve klinik bulgularda önemli rol oynar (Şekil-2.20). Aktive T hücrelerinden INF salınır ve IL-6, TNF α , IL-18, IL-2, IL-1 α , IL-1 β ve IL-10 gibi proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinleri üreten makrofajları aktive eder [219]. Klasik sinyal ileti yolunda IL-6, transmembran IL-6 reseptörüne bağlanır ve bu kompleks hücre içi sinyal iletimini başlatmak için membran protein gp130'a bağlanır. Trans-sinyal ileti yolunda, IL-6 çözünür formdaki IL-6R'üne bağlanır ve bu kompleks, hücre içi sinyal iletimini başlatan gp130'a bağlanır. Bu sinyal iletimi, hücre dışı sgp130 tarafından baskılanır ve sgp130, sIL-6R'nin membrana bağlı gp130'a bağlanmasını önlemek için sIL-6R ile bir kompleks oluşturabilir. Bir sonraki adımda Janus kinazlar/Sinyal iletili ve transkripsiyon aktivatörü (JAK-STAT, STAT1, STAT3 ve daha az oranda STAT5) yolu [220], ayrıca RAS-RAF [221], SRC-YAP-NOTCH [222] ve AKTPI3K yolağı [223] aktive edilerek hücre içi sinyal iletimi sağlanır. IL-6'nın proliferasyon, oksidatif stres, diferansiyasyon ve immün regülasyon gibi biyolojik etkileri bu yolaklar üzerinden ortaya çıkmaktadır. Birçok hücre düşük IL-6 düzeylerinde makrofaj, nötrofil T-hücreleri gibi IL-R ekspresese etmediği için IL-6 sinyaline yanıt veremez. Çözünür IL-6R-IL-6 kompleksi ise hücreleri IL-6 sinyaline yanıt vermek için uyarabilir [224]. IL-6 düzeyi arttığında, IL-6 sinyali yaygın olarak iletilir, çünkü gp130 tüm hücrelerde bulunmaktadır.

IL-6, aktive B hücrelerinden antikor salınımını uyarır. Sitotoksik T-hücreleri, megakaryositler ve diğer hemopoetik hücreler üzerinde proliferasyon ve diferansiyasyon sağlayıcı etkileri bulunmaktadır. Bununla birlikte, hepatik akut faz proteinlerinin salınımına, plazma hücreleri tarafından immünglobulinlerin yapımının

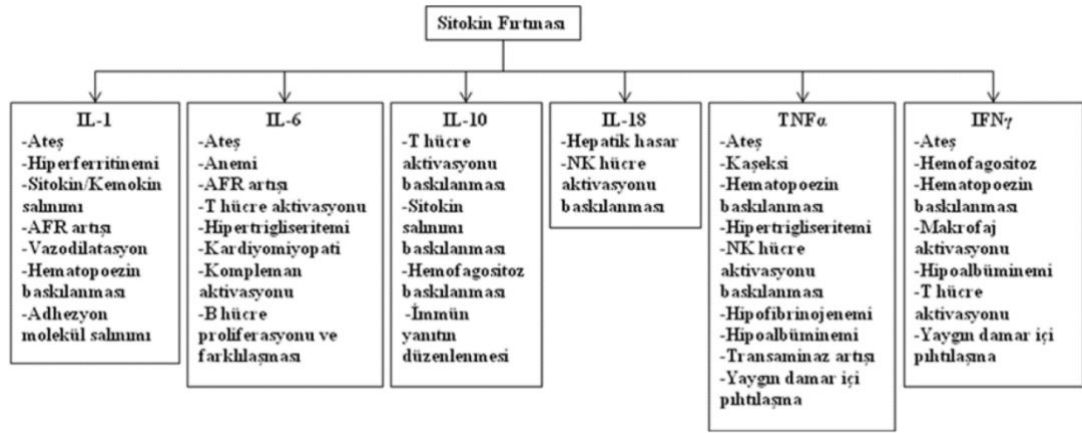
uyarılmasına, megakaryositleri etkileyerek trombosit oluşumuna, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGFR)'nü arttırarak anjiogeneze, mezenşial hücre proliferasyonuna ve kardiyomyopatiye neden olur. IL-6, DIC patofizyolojisinde de kompleman ve koagülasyon sistemini aktive edilmesinde rol alır. Bu özellikleri nedeniyle IL-6, sitokin fırtınasında anahtar moleküldür [221,224].

IFN- α ve IFN- β , hücrelerde viral replikasyonu inhibe etmede görev yaparlar. NK hücrelerini aktive ederler, sınıf I MHC moleküllerinin salınımını arttırır. INF ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi ve halsizlik gibi etkilerden sorumludur. INF, başlıca Th1 hücreler tarafından üretilen hem doğal hem edinilmiş immünitede rol oynayan önemli bir sitokindir. Granülosit, makrofaj, T hücreleri, NK epitel hücreleri, vasküler endotel ve karaciğer hücreleri ve endotel hücrelerinin aktivasyonundan sorumludur. Zayıf antiviral etkisi vardır, hücre bölünmesini yavaşlatır, hematopoezi baskılar, antijen sunumunu arttırır. TNF- α 'nın 2 tip reseptörü bulunmaktadır. Ateş, halsizlik, kapiller permeabilite artışı, kardiyomyopati, hepatik trigliserit oluşumuna ve sekresyonuna, akciğer hasarı ve akut faz proteinlerinin üretimine neden olur. IL-1, IL-6 ve kemokinler sentezini arttırırlar. Endotel hücrelerini adezyon molekülü üretmek üzere uyarırlar [221,224].

IL-1 α 'nın öncü formu, keratinositler, mukoza zarı hücrelerinden eksprese edilirler. Patolojik durumlarda veya hücre ölümünde IL- α hücre yüzeyine taşınır veya salınır ve bitişik hücrelerde steril inflamasyonu başlatır [225]. IL-1 β salınımı için mikrobiyal bir üretim veya inflamazom yoluyla makrofajlardan salınan diğer kemokinler gereklidir [226]. Hem IL - α hem de IL-1 β reseptöre bağlandıktan sonra NF- κ B yolağı üzerinden inflamatuvar sitokin ve TNF- α salınımını uyarırlar.

IL-1 salınımı; ateş, hiperferritinemi, vazodilatasyon, hemotopoezin baskılanması yanı sıra sitokinler, akut faz proteinleri, adhezyon molekülleri ve kemokinlerin salınımına neden olur. Kemokinler, lökositler ve diğer hücre tipleri tarafından üretilen kemotaktik sitokinlerdir. Bunlar, enfeksiyon bölgelerine lökositleri yönlendiren ve lenfosit göçünde rol oynayan büyük bir molekül ailesini temsil eder. IL-5, IL-8, IL-10, ve

granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) de sitokin fırtınasında sürekli olarak yükselir ve patolojik yanıtın ortaya çıkmasında rol oynarlar [216,217].



Şekil-2.20 : Sitokin fırtınasında rol alan sitokinler ve biyolojik etkileri

Sitokin fırtınası acil girişim gerektiren bir tablo olup tedavinin gecikmesi öngörülen yararı azaltmakta ve belli bir süre geçtikten sonra ise tedavi yararsız hale gelmektedir. Bu nedenlerle erken tanınması yarar görebilecek hastaların saptanmasında önemlidir. Tedaviye rağmen düşmeyen ateş varlığı, D-Dimer yüksekliği, yüksek Ferritin ve CRP değerleri, sitopenisi, hipofibrinojemisi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulması olan hastalarda sitokin fırtınası akla getirilmelidir [216,217]. (Tablo-2.6).

Tablo-2.6 : Sitokin fırtınası düşündürecek özellikler.

Klinik
Tedaviye rağmen düşmeyen ateş
Trombositopeni
Nötropeni
Anemi
Karaciğer Fonksiyon testleri yüksekliği
Hipofibrinojenemi
Hipertrigliseritemi
Hiperferritinemi
Akut faz reaktanlarının yüksekliği

COVID-19 pandemisi döneminde son literatürlerde özellikle önce İtalya’da daha sonra da, İngiltere, ABD ve Avrupa’nın diğer ülkelerinde çocuk olgularda toksik şok sendromu ve Kawasaki hastalığı benzeri ölümcül sonuçlara neden olabilecek şiddetli bir atipik bir tablo tanımlanmıştır. Patogenezinde SARS-CoV2 ilişkili superantijen-antikor, immün kompleks aracılı postenfeksiyöz bir inflamatuvar olay olarak bakılmaktadır.

-persistan ateş ile beraber

- mukokütanöz bulgular : eritematöz, polimorfik döküntü, el ve ayaklarda eritem ve endurasyon, oral mukozit, bilateral nonpürulan konjonktivit gibi

-en az iki organ (kardiyak, renal, solunum, hematolojik, gastroinestinal, nörolojik ve dermatolojik) sistemi tutulumu gibi sistemik bulguların yanında

- inflamasyonu destekleyen çeşitli laboratuvar (SARS-CoV-2 PCR ya da seroloji pozitifliği dışında; artmış CRP, ESH, Fibrinojen, Prokalsitonin, D-Dimer, Ferritin, LDH, IL-6, nötrofil, azalmış lenfosit ve albümin) ve görüntüleme yöntemleri (ekokardiyografi) sonuçları ile Kawasaki hastalığına benzeri bir tablodur [227-230].

Çocuklarda ve adölesanlarda belirtilen bu tablo “Multi-sistem İnflamatuvar Sendrom” –Multi System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) olarak tanımlanmış olup WHO ve CDC tarafından da kabul edilmiştir [227-230].

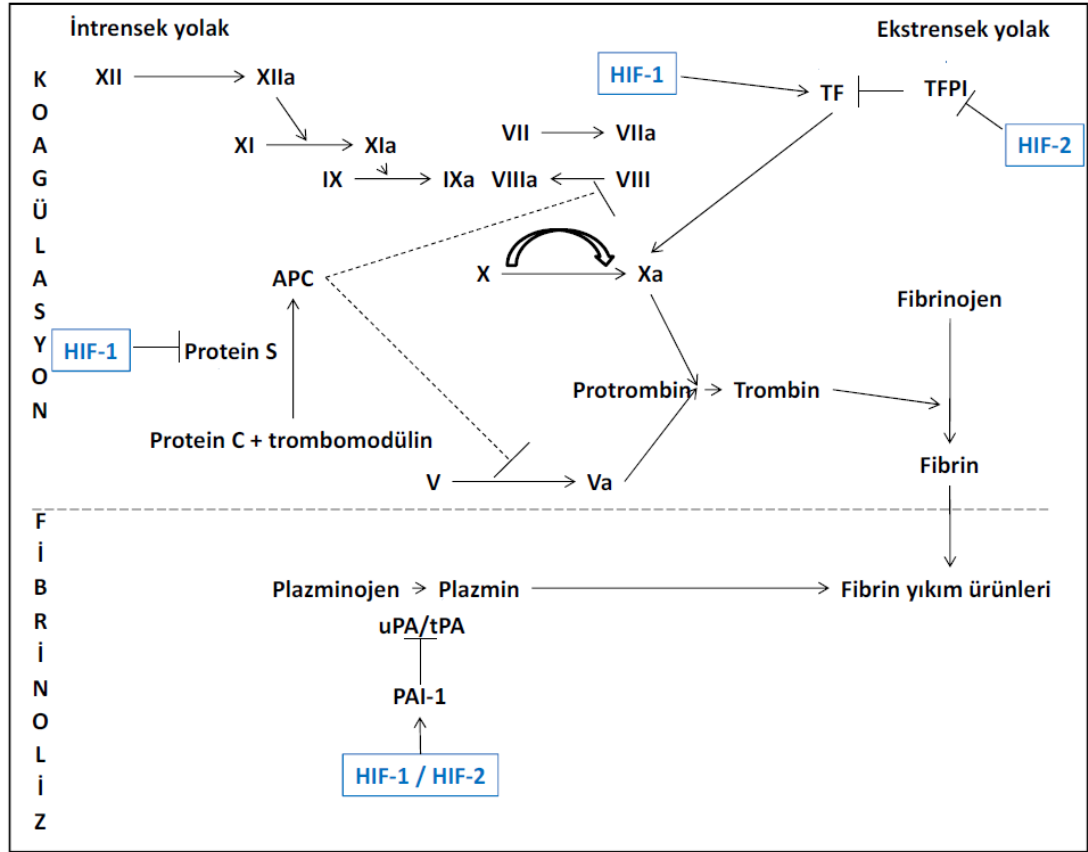
2.8.2. Tromboembolik olaylar: Ciddi COVID-19 enfeksiyonunda klinik tablo genelde solunum yetmezliği ile başlar, daha sonra çoklu organ yetmezliğine ilerler. En olumsuz prognostik belirti koagülopati gelişimidir ve insidansı belirlenmemiştir. Trombüs oluşabilmesi için endotel hasarı, koagülasyona yatkınlık ve vasküler staz triadından oluşan temel mekanizma Virchow tarafından tanımlanmıştır. Kanıtlı bir viral enfeksiyon ve solunum yetmezliği olması nedeniyle COVID-19 hastalarının çoğu Sepsis-3 kriterlerini karşılamaktadır. Sepsiste görülen kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı yanında inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu tromboza yatkınlık oluşturmaktadır. Mikrobiyal ürünler sepsis sırasında patojene bağlı moleküler paternler (PAMP) olarak adlandırılan inflamatuvar araçların sentezini ve

alımını indükler. Bu PAMP'lara ek olarak, hasara bağlı moleküler paternler (DAMP'lar) olarak bilinen proinflamatuvar maddeler de aktif veya hasarlı konakçı hücrelerden salınır. Hem PAMP'lar hem de DAMP'lar, konakçı bağışıklık tepkisi ile birlikte koagülasyon sistemini aktive ederek dissemine intravasküler koagülopatiye (DİK) yol açar. Enfeksiyon nedeniyle indüklenen endotelial hücrelerin fonksiyon bozukluğu aşırı trombin üretimi ve fibrinolizin engellenmesi ile sonuçlanır, bu da COVID-19 gibi enfeksiyonlu hastada hiperkoagülabilitate durumunu gösterir [231-232]. Bununla birlikte, ciddi COVID-19'da gözlenen hipoksi, sadece kan viskozitesini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda hipoksi-uyarılmış transkripsiyon faktörlerine (HIF) bağlı bir sinyalleşme yolu ile trombozu uyarır (Şekil-2.21) [233]. COVID-19, aşırı inflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve DİK nedeniyle hem venöz hem de arteriyel tromboembolik olaylara yatkın olabilir. Akut pulmoner emboli (PE), derin ven trombozu (DVT), iskemik inme, miyokard enfarktüsü veya sistemik arteriyel emboli bu hastalarda sıklıkla görülebilmektedir. COVID-19'lu kritik hastanın pulmoner küçük damarlarında oklüzyon ve mikrotromboz oluşumu yakın zamandaki akciğer organ diseksiyonunda bildirilmiştir [234]. Yapılan çalışmalarda ciddi COVID-19 hastalarının genellikle koagülopati ile komplike olduğu ve ölümlerin çoğunda DİK olduğu gösterilmiştir [133]. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar, fulminan pıhtılaşmanın aktivasyonu ile DİK geliştirebilir ve bu da yaygın mikrovasküler tromboz ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketilmesine neden olur. Sonuç olarak tablo trombositopeni, PT/INR'nin uzaması, PTT, D-Dimer yüksekliği ve Fibrinojen düzeyinin azalması şeklinde karşımıza çıkar. Hastaların periferik yaymalarında şiztositler görülebilir [133].

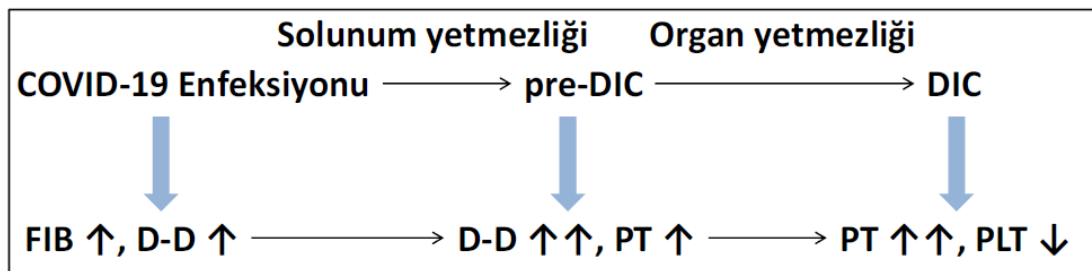
Hastaların uzun süre hareketsiz kalmaları veya hastanede yatarak tedavi sürelerinin uzun olması şiddetli COVID-19 hastalığında venöz tromboembolizm riskini arttırmaktadır. Virüsün ACE2'ye bağlanması ve enzim ekspresyonunda azalmaya yol açması ile RAAS yolağı aktifleşmektedir. RAAS aktivasyonu; trombosit adezyonu ve agregasyonu ile teorik olarak pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon ve fibrozis riski taşır. COVID-19 hastalığında görülen LDH, Ferritin, C-reaktif protein, D-Dimer ve interlökin artışları hastalığın proinflamatuvar ve hiperkoagülabilitateye yatkın bir durum olduğunun göstergesidir [15].

Koagülopati belirteçleri: Çeşitli bulaşıcı ajanlardan sepsis gelişen hastalarda koagülopati gelişimi kötü sonuçlarla ilişkilidir [15]. Güncel literatüre dayanarak,

COVID-19 enfeksiyonu olan tüm hastalarda D-Dimer, PT, Fibrinojen ve Trombosit sayısının (azalan önem sırası) ölçülmesi önerilmektedir [15]. (Şekil-2.22).



Şekil-2.21 : Hipoksi-uyaran transkripsiyon faktörleri (HIF) ile koagülopati stimülasyonu



Şekil-2.22 : COVID-19 enfeksiyonunda koagülopatinin değerlendirilmesi

Özellikle anormal pıhtılaşma parametrelerini irdeleyen bir çalışmada, Tang ve ark, belirgin olarak yüksek D-Dimer düzeylerini mortalite belirleyicilerinden birisi olarak belirlemişlerdir [15]. Benzer şekilde, Huang ve ark, başvuruda D-Dimer düzeyinin

kritik bakım desteğine gereksinim duyan hastalarda, duymayan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [119]. Bu nedenle, D-Dimer düzeyi belirgin bir şekilde yüksek olan hastaların, diğer şiddet belirtilerinin yokluğunda bile hastaneye kabul edilmeleri düşünülmelidir, çünkü bu durum artmış trombin oluşumunu belirgin olarak göstermektedir [235].

Başvuru sırasında yüksek D-Dimer ve zaman içinde belirgin şekilde artan D-Dimer düzeyleri yüksek mortalite ile ilişkili olup; enfeksiyon/sepsis, sitokin fırtınası ve yaklaşan organ yetmezliğinin belirteci olabilir [236]. Hastalarda yaygın olarak yapılan diğer tanı testleri protrombin zamanı ve trombosit sayısıdır. Trombositopeni genellikle sepsis mortalitesinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Trombositopeninin beş kattan fazla artması ciddi COVID-19 hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir. Trombosit sayımı, PT ve D-Dimer düzeylerine ek olarak, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Topluluğunun (ISTH) DIC rehberinde önerildiği gibi serum fibrinojen düzeyini belirlemek de yararlı olabilir. Yapılan araştırmalarda, D-Dimer ve PT'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve hayatta kalanlarda 10. Ve 14. günlerde Fibrinojen düzeylerinde bir azalma olduğu gösterilmiştir [119].

Hastalarda Antitrombin-3 düzeylerinde de azalma gözlemlenmiştir, ancak bu çok nadir görülür ve rutin olarak izlenmesi önerilmez. Plazma doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1), ARDS gelişmiş hastalarda, gelişmemiş hastalara göre daha yüksek bulunmuştur [237].

Septik koagülopati için PT, D-Dimer, trombosit sayısı ve Fibrinojen düzeylerinin izlenmesi konusundaki edinilen deneyimler, hastaneye yatırılması gereken COVID-19 hastalarında prognozun belirlenmesinde yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bu parametrelerin kötüleşmesi durumunda, daha agresif kritik bakım desteği gerekli olabilir [238-240]. Tüm koagülopatiler için tedavide en önemlisi altta yatan durumun tedavi edilmesidir. Tromboembolik olaylar hastaneye yatan hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. COVID-19 hastalarında koagülopati ortalama 7.günde karşımıza çıkmaktadır. Hastaların tanı anından itibaren koagülopati belirteçleri yakından izlenmelidir (Tablo-2.7). İzlem DIC(DİK) skorlaması ile yapılmalıdır [238-239]. (Tablo-2.8)

Tablo-2.7 : COVID-19 izlenmesi gereken koagülopati belirteçleri

Laboratuvar	Anlamlı sonuç
Trombosit	<100.000 / μ l : (sepsis ve yüksek mortalite) <150.000 / μ l : (daha ağır seyir habercisi)
PT	3 saniye uzama: (YBÜ endikasyon olasılığı olan hasta)
APTT	5 saniye uzama
D-Dimer	X4 artışı (yüksek riskli hasta) \geq 1000 mg/dl
Fibrinojen	<150mg/dl (ISHT'e göre DIC tanısı, yüksek mortalite)

(T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 Rehberi Bilim Kurulu Çalışması)

Tablo-2.8 : ISTH DIC Kriteri (> 5 puan DIC olduğunu gösterir)

laboratuvar	sonuç	puan
Trombosit ($\times 10^9/L$)	>100	Puan 0
	50 - <100	Puan +1
	<50	Puan +2
D-dimer/fibrin yıkım ürünleri artışı	Yok	Puan 0
	Orta derece artış	Puan +2
	Şiddetli artış	Puan +3
PT uzamış	<3 saniye	Puan 0
	3 - <6 saniye	Puan +1
	>6 saniye	Puan +2
Fibrinojen g/L	>1	Puan 0
	<1	Puan +1

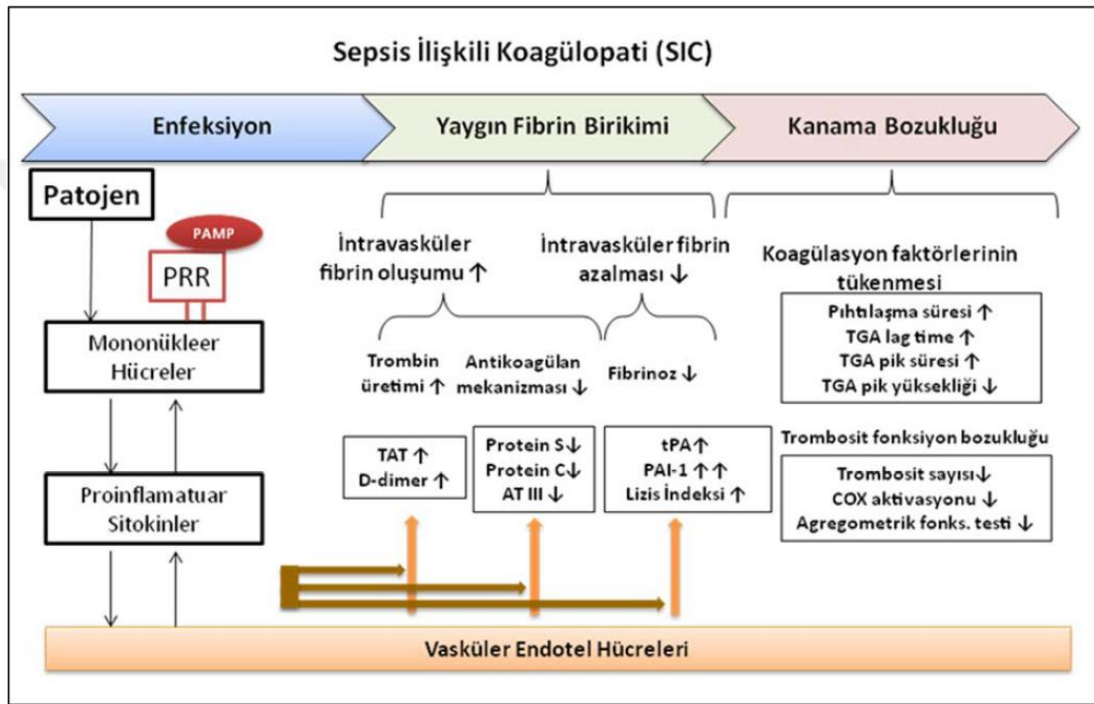
Herhangi bir kontrendikasyon olmayan, COVID- 19 enfeksiyonu için hastaneye yatmayı gerektiren tüm hastalarda (kritik olmayan hastalar dahil) profilaktik doz düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) başlanması önerilir [240].

Şiddetli COVID-19 olan hastalarda sepsis kaynaklı koagülopati (SIC) (Şekil-2.22) skoru hesaplandığında (Tablo-2.9) DMAH ile antikoagülan tedavi belirgin şekilde daha iyi mortalite ile ilgili prognoz gözlenmiştir [206]. Heparinin bu başarısında antikoagülan etkisinin yanı sıra inflamatuvar sitokinleri bağlaması, nötrofil kemotaksisini ve lökosit migrasyonunu inhibe etmesi, pozitif yüklü peptid C5a'yı nötralize etmesi ve akut faz proteinlerini sekestre etmesinin rolü de göz önüne alınmaktadır [106,119,241]. COVID-19 ilişkili koagülopati yönetiminde (SIC kriterinin >4, D-Dimer artışı) heparin tedavisinin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.

Tablo-2.9 : Sepsisin yol açtığı koagülopati (SIC) tanısı puanlaması (>4 olması halinde tanı konulur)

	0 puan	1 puan	2 puan
PT (INR)	<1.2	>1.3	>1.4
Trombosit ($\times 10^9/L$)	>150	<150	<100
Toplam SOFA* (4 kriter)	0	1	>2

*SOFA: sequential organ failure assessment score



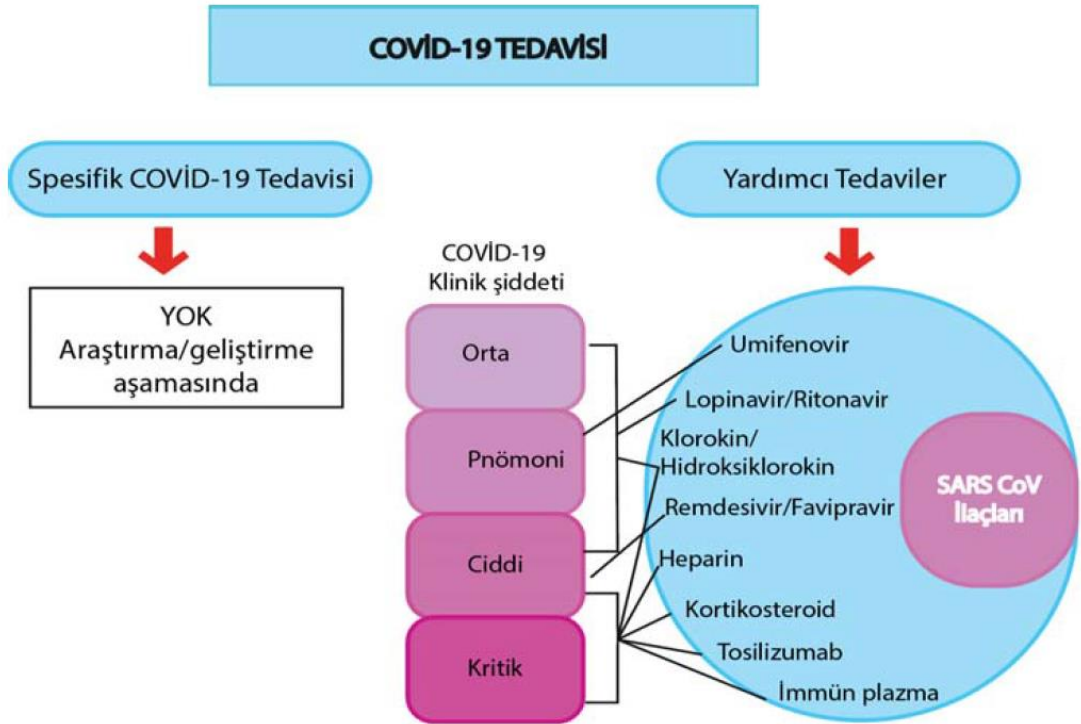
Şekil-2.23 : Sepsis ilişkili koagülopati (SIC). COVID-19 dışı viral enfeksiyonlarda koagülopati için genellikle Dengue, Ebola, Kırım Kongo kanamalı ateş gibi DİK yapan etkenler veya sepsis, dehidratasyon, sitokin hasarı yapan koagülopati için risk durumu oluşturan klinik tabloların eşlik etmesi beklenmektedir

2.8.3. Güncel tedavi seçenekleri :

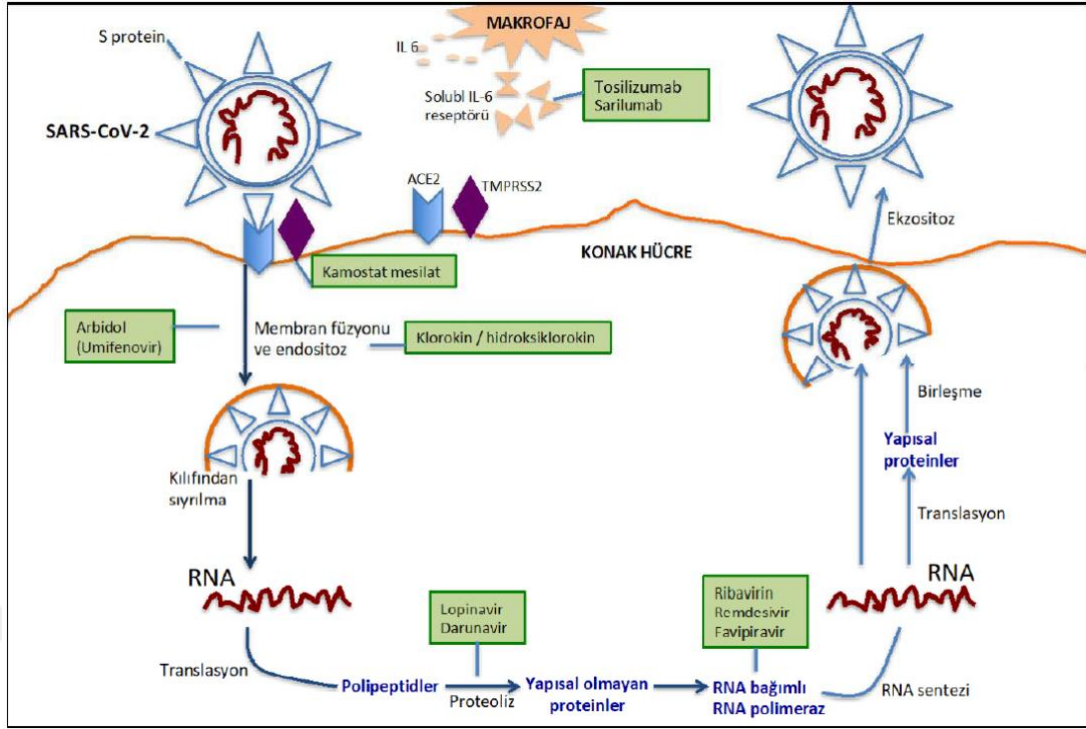
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 için şu anda herhangi bir spesifik tedavi bulunmadığını belirtmiş ve araştırma için kullanılacak tedavilerin sadece onaylanmış, randomize, kontrollü çalışmalarda kullanılmasını önermiştir. Bu hastalığa etkili bir tedavi bulabilmek veya hastalıktan korunmak amacı ile 1000'den fazla klinik çalışma yapılmakta, bir kısmının önümüzdeki aylar içinde sonuçlarının açıklanması beklenmektedir.

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, klinik çalışmalar bağlamında Azitromisin ile birlikte veya yalnız Klorokin/Hidroksiklorokin, Lopinavir/Ritonavir, Tosilizumab ve plazma tedavisi kullanılmasını önermiştir [242]. Bu kılavuzda, hastalığın durumuna (yaygın, ciddi, kritik) göre tedaviler belirlenmiş ve özellikle hakkında daha az bilgi sahibi olunan plazma ve intravenöz immunoglobulin benzeri tedavilerin sadece kritik hastalarda kullanılması önerilmiştir.

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan kılavuzda, komplike olmayan ve hafif seyirli olgularda Azitromisin kombinasyonu veya yalnız Hidroksiklorokin ağır seyirli olgularda bu ilaçlara ek Favipravir tedavisi önerilmektedir [237]. Bunlara ek olarak, kritik hastalarda kılavuzda belirtilen kriterlere uygun olarak Lopinavir/Ritonavir, Tosilizumab, Osetalmivir, Heparin tedavisi ve en son olarak da plazma tedavisi önerilmektedir. Şekil-2.22-23’de bu tedaviler şematize edilmiştir.



Şekil-2.24 : SARS CoV tedavisi için geliştirilmiş ve/veya kullanılan ilaçlar ve bunların COVID-19'un klinik şiddetine kullanımları



Şekil-2.25 : Virüsün konak hücredeki yaşam döngüsü ve tedavide adı geçen bazı ilaçların etki yerleri

Tedavide adı geçen pek çok ajan, daha önceki salgın deneyimlerinde etkili olduğu görülen veya in vitro etkili olduğu için in vivo etkili olması umuduyla kullanılan ilaçlardan oluşmaktadır. Tedaviye ilişkin bilgiler hızlı değişim göstermektedir. Hastalığın başlangıç dönemlerinde hastalarda viral yükün yüksek bulunması ve başlangıçta stabil görünen hastalarda bir haftalık süre içinde hastalıkta ilerleme gözlenebilmesi nedeniyle, özellikle risk gruplarında seçilen tedavinin erken başlanması daha uygun görünmektedir.

- Viral inhibisyon amacıyla kullanılan ilaçlar : Klorokin / Hidroksiklorokin, Lopinavir-ritonavir, Umifenovir (Arbidol), Favipiravir, Remdesivir, Ribavirin, Oseltamivir, Nitazoksanid, İvermektin

- Bağışıklık sisteminin modülasyonuna yönelik kullanılan ilaçlar:

- Kortikosteroidler

- Antisitokin ve immünomodülatör ilaçlar : Tosilizumab, Sarilumab, Bevasizumab, Esulizumab, Anakinra, İnterferonlar (INF- α , INF- β)

- İmmün plazma tedavisi

• Diğer ilaçlar

- Anti-Koagülasyonlar

- Kolşisin

- Soluble ACE2 infüzyonu

- Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi



3. YÖNTEM ve GEREÇLER

Mart 2020 ve Eylül 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kliniğine (çocuk acil, çocuk poliklinik, çocuk servis, çocuk yoğun bakım) başvuran ve yaş aralığı 1 ay ile 18 yaş olan, COVID-19 enfeksiyonu saptanan hastalar ile COVID-19 dışı diğer viral enfeksiyon (Adenovirus, Rotavirus, Epstein-Barr virus , influenza a/b virusu, Respiratuar sinsityal Virus , Human Herpes virüs, Varicella, CMV, Coxsackievirus) saptanan hastalar çalışmaya alındı.

Gelişlerinde tüm hastaların anamnez ve fizik muayenesi yapıldıktan sonra pandemi döneminde Sağlık Bakanlığı rehberinde de önerildiği gibi koagülometri değerleri eklenerek laboratuvar tetkikleri alındı. Ek olarak PA akciğer grafisi çekildi. Tüm hastalardan COVID-19 kombine oral ve nazofarengal sürüntü örneği alındı. Viral seroloji paneli, idrar tetkik ve kültürü, kan kültürü, boğaz kültürü, nazofarengal aspirat kültürü, balgam kültürü, gaitada antijen testleri ve gaita kültürü gibi ayırıcı tanıya yönelik spesifik testler COVID-19 negatif saptanmış hastalardan klinik değerlendirmeleri tekrarlanarak istendi.

Bir aydan küçük veya 18 yaş üzeri, COVID-19 negatif olup diğer viral enfeksiyon tanısı ve kliniği yerine bakteriyel, paraziter veya fungal enfeksiyon saptanan, viral enfeksiyon öncesi bilinen koagülopat yapan immün yetmezliği, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve diğer kronik tromboembolik hastalıklar geçiren, faktör eksikliği, karaciğer yetmezliği, genetik hematolojik hastalığı, onkolojik hastalığı, gebeliği, otoimmünite, kompleman eksikliği , vaskülitik ve bağ doku hastalığı, morbid obezite, metabolik sendrom, diyabetes mellitus, metabolik hastalık, kronik asidemi yapan hastalığı, trombosit sayısını ve fonksiyonunu etkileyen durumu, fibrin yapım ve yıkım bozukluğu, antiagregan /antikoagülan/ trombolitik/ fibrinolitik ilaç kullanımı, olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmada hastalar , A kolu COVID-19 pozitif saptanan 70 ($n_A=70$) , B kolu COVID-19 dışı diğer viral enfeksiyon olan 100 hasta ($n_B=100$) olarak iki kola ayrıldı. Çalışmaya toplam 170 ($n=170$) hasta alındı.

B kolundaki hastalar arasında hastanemizin laboratuvarında çalışılan ve tespit edilebilen Adenovirus, Rotavirus, Epstein-Barr virus (EBV) , İnfluenza a/b virüsü, Respiratuar sinsityal Virus (RSV) , Enterovirüs, Human Herpes virus (HSV), varicella zoster virus (VZS), Cytomegalovirus (CMV), Parvovirüs, Suçiçeği, kızamık virüsü, rubella ve kabakulak virüsüne yönelik testler klinik değerlendirmelerine göre istendi. Bazı hastalar patognomonik fizik muayene ve anamnez bulgular ile tanı aldı. Solunumsal viral panel testi kiti hastanemizde çalışılmadığından Tespit edilemeyen veya ayaktan takip durumunda olan klinik olarak viral enfeksiyon düşünülen hastalardan, COVID-19 ve bakteriyel enfeksiyonlara yönelik tetkikler istendi, pozitif saptanan hastalar çalışma dışında bırakıldıktan sonra kalan hastalar virüs belirlenmemiş alt ‘viral infection, unspecified/ ICD kodu B34.9’ başlığında ele alındı.

A ve B kolundaki hastaların arasındaki:

- Koagülopati değerleri (*PT, INR, APTT, Fibrinojen, D-Dimer*)
- Tam kan sayımı değerleri (*Lökosit, Lenfosit, Nötrofil, Monosit, Hemoglobin, MCV, Hematokrit, Trombosit, Nötrofil/Lenfosit oranı-NLR-*)
- Biyokimyasal değerleri (*CRP, ALT, AST, LDH*)
- Anamnez/ fizik muayene bulguları var olup olmadığı (*ateş, öksürük, dispne, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, baş ağrısı, halsizlik veya huzursuzluk, anosmi, miyalji/artralji, burun akıntısı*) / (*orofarenk hiperemisi, tonsillar kript veya membran, konjktival hiperemi, otik membran hiperemisi veya bombeleşmesi, patolojik akciğer sesleri*)
- Akciğer grafileri tutulumu (*normal, unilateral infiltrasyon, bilateral infiltrasyon, nodular dansite artışı/buzlucam, atelektazik alanlar*) açısından değerlendirilip karşılaştırıldı.

Lökosit normal aralığı 4500-10500 /uL, lökopeni <4500/uL, lökositoz >10500/uL;
Nötrofil normal aralığı 1500-7000 /uL, nötropeni <1500/uL, sola kayma >7000 /uL;
Lenfosit normal aralığı 1500-7500/uL, Lenfopeni 8 ay üstü <1500/uL, lenfopeni 8 ay altı <4500/uL, 12 yaş üstü lenfositoz>4000/uL, 12 yaş altı için lenfositoz>8000/uL;
Monosit normal aralığı 280-1200/uL, monositoz>1200/uL ; Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) normal aralığı 0.78–3.53, >3.53 üstü NLR artışı ; Hemoglobin 12-14 g/dl, anemi <12 g/dl, MCV alt sınırı 70 + yaş, Hct alt sınırı 36; Trombosit normal aralığı 150000-450000/uL, Trombositopeni <150000/uL, Trombositoz >450000/uL; CRP normal aralığı 0-5 mg/l, CRP pozitifliği > 5 mg/l; D-Dimer normal aralığı 0-300 ng/ml, D-Dimer artışı >300 ng/ml; Fibrinojen normal aralığı 170-400 mg/dl, fibrinojen düşüşü < 150 mg/dl, fibrinojen artışı >400 mg/dl; APTT normal aralığı 24-42 sn, APTT uzaması > 42 sn; PT normal aralığı 12-16.8 sn, PT uzaması >17sn, INR normal aralığı 0.8-1.2 , INR uzaması > 1.2 ; ALT normal aralığı 8,7-39 U/L, ALT yükselmesi >40 U/L; AST normal aralığı 15-60 U/L, AST yükselmesi >60 U/L; LDH normal aralığı 50-300, LDH yükselmesi >300 olarak referans alındı.

Dünya sağlık örgütünün sınıflamasına göre COVID-19 hastaları asemptomatik, hafif, orta, şiddetli, kritik olarak beş evrede değerlendirildi.

Tüm hastalar ayaktan başvuru, yatış müşahede, yatış servis ve yatış çocuk yoğun bakım olarak dört takip şeklinde değerlendirildi.

Bu çalışmada COVID-19 ile Bezmialem Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Kliniğine başvuran hastaların demografik verileri, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda pediatrik yaş grubunda, yetişkinlerde olduğu gibi koagülopati ve D-Dimer parametrelerin anlamlı değişikliğin araştırılması, ayrıca COVID-19 dışı diğer viral enfeksiyonlarda da inflamatuvar süreç ile birlikte tetiklenen koagülasyon kaskadı hakkında ve bunun enfeksiyonun şiddeti ve seyri ile olan ilişkisinin incelenmesi, bu iki grubun verilerinin karşılaştırılması ve rutin olarak her viral enfeksiyonda koagülasyon değerlerinin bakılmasının anlamlı olup olmadığının tespit edilmesi amaçlandı.

3.1. Etik kurul

Çalışmamız için Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10.06.2020 tarih ve 6/26 karar no'lu etik kurul onayı alındı.

3.2. Laboratuvar tetkikleri

Çalışmaya katılan çocuklardan hastaneye başvurdıkları gün fizik muayene sonrası ebeveylelerinin aydınlatılmış onam formu ve çalışma detayları anlatılıp onay alındıktan sonra, ayak sırtı veya el sırtı veya antekübital bölgeden vakumlu enjektörle biyokimya, hemogram ve koagülasyon tüplerine kan örneği alındı. Biyokimya tüpüne alınan materyal 3000 devir ile 10 dk santrifüj edildi.

Laboratuvar tetkiklerinden C- reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), tam kan sayımı ve PT-INR, APTT, D-Dimer, Fibrinojen değerleri değerlendirmeye alındı. Serum örneklerinde; ALT, AST, LDH, CRP değerleri Abbot Architect C16200 cihazı ile çalışıldı. Hastaların tam kan sayımları Abbot Cell Dyn Ruby cihazı ile çalışıldı. Nötrofil/Lenfosit oranı cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. PT-INR, APTT, D-Dimer, Fibrinojen değerleri Abbot The CP3000 automated coagulation system ile çalışıldı. COVID-19 kombine oral ve nazofarengal sürüntü örnekleri sağlık bakanlığının temin ettiği yerli kitler ve Bioeksen marka kitleri ile kantitatif real-time PCR yöntemi ile BioRad Touch Real Time PCR cihazı kullanılarak çalışıldı.

3.3. İstatistikî değerlendirmeler

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan tüm hastaların (A + B kolları) demografik bigileri Tablo-4.1’de verilmiştir. Bu hastalardan %49.7’si (n=84) kız, %50.3’ni (n=85) erkekler oluşturdu. **COVID-19 PCR sonucu (+) saptanan (A kolu) hasatlarımızın:** klinik evre olarak %2.9’u (n=2) asemptomatik, %71.4’u hafif (n=50) , %25.7’si (n=18) orta evrede idi. 2 hasta müşahede yatışı, 12 hasta servis yatışı verilerek takip edildi. Çocuk yoğun bakımda takip edilen hasta olmadı. 56 hasta ayaktan tedavi edilerek izlendi. Takibinde evresi ilerleyen hastamız olmadı, ölüm ile kaybettiğimiz hastamız olmadı. Hastaların tarafımıza başvurduğunda ortalama şikâyet süresi 2.7 ± 1.6 gün idi.

Diğer viral enfeksiyon olan B kolunda : 2 hastada İnfluenza B, 6 hastada enterik Adenovirüs, 3 hastada EBV, 3 hastada CMV , 7 hastada HHV6 Rosela İnfantum (6.hastalık), 2 hastada Coxsackievirus’e bağlı el-ayak-ağız hastalığı , 2 hastada HHV bağlı herpeik somatit ve herpetik dematit, 1 hastada suçiçeği saptandı. 74 hastada ‘viral infection,unspecified’ olarak tanımlandı. 12 hasta servise yatış verilerek, 12 hasta müşahede gözlem-takip ve diğer hastalar ayaktan tedavi alarak izlendi. B kolu hastaların klinik evresi hafif veya orta idi. Kötüleşen veya kaybedilen hasta olmadı. Çocuk yoğun bakımda takip ve tedavi edilen hasta olmadı.

Tüm hastalardan %75.7 (n=128) ayaktan tedavi edilirken,8.3% (n=14) müşahedede, %16.0 (n=28) ise serviste yatarak tedavi edildi. Çocuk yoğun bakımda takip ettiğimiz hastamız olmadı.

Tablo-4.1 : Demografik bilgiler.

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	1,0 - 17,8	7,5	7,9 ± 5,1
Cinsiyet	Kız		84 49,7%
	Erkek		85 50,3%
COVID-19 Klinik Evre	Asemptomatik		2 2,9%
	Hafif		50 71,4%
	Orta		18 25,7%
Şikayet Süresi	1,0 - 10,0	2,0	2,7 ± 1,6
Yatış Süresi	0,0 - 10,0	0,0	0,9 ± 1,9
Takip Şekli	Ayaktan		128 75,7%
	Yatarak Müşahede		14 8,3%
	Yatarak Servis		28 16,6%
Comorbidite			8 4,7%
Allerjik Astım			5 3,0%
Tekrarlayan Febril Konvulzyon			1 0,6%
Fredrich Ataksia			1 0,6%
Koenfeksiyon			1 0,6%
Yatış			40 23,7%
Ateş			157 92,9%
Öksürük			62 36,7%
Dispne			13 7,7%
Boğaz Ağrısı			67 39,6%
Göğüs Ağrısı			5 3,0%
Baş Ağrısı			43 25,4%
Halsizlik/ Huzursuzluk			139 82,2%
Anosmi			5 7,1%
Miyalji/ Atralji			52 30,8%
Orofarenks Hiperemisi			142 84,0%
Kriptik/ Membranous			9 5,3%
Konjoktival Hiperemi			32 18,9%
Burun Akıntısı			20 11,8%
Otic membrane			21 12,4%
GİS Tutulumu			78 46,2%
SSS Tutulumu			2 1,2%
Döküntü			18 10,7%
AC Dinleme bulgusu			40 23,7%
Sola Kayma			42 24,9%

Tablo-4.1 : Demografik bilgiler (*devam*).

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
WBC	2180 - 20820	7820	9275 ± 4103
Lökopeni			12 7.1%
Lökositoz			60 35.5%
Nötrofil	90 - 17550	4510	5374 ± 3466
Nötropeni			15 8.9%
Lenfosit	530 - 12220	2310	2755 ± 1868
Lenfopeni			46 27.2%
Lenfositoz			3 1.8%
Monosit	130.0 - 2670.0	810.0	882.1 ± 442.5
Monositoz			27 16.0%
NLR	0.1 - 14.8	1.9	2.9 ± 2.8
NLR Artışı			42 24.9%
HGB	9.0 - 16.7	12.2	12.4 ± 1.5
HCT	28.1 - 49.6	36.7	37.0 ± 4.2
MCV	42.5 - 92.9	78.7	78.0 ± 6.2
Trombosit (x10 ³)	111.0 - 576.0	266	279.7 ± 80.3
Trombositopeni			3 1.8%
Trombositoz			5 3.0%
CRP	0.2 - 154.0	5.8	18.5 ± 28.7
CRP Pozitifliği			86 50.9%
D-Dimer	72.0 - 8320.0	193.0	298.8 ± 668.1
D-Dimer Yüksekliği			32 18.9%
Fibrinojen Yüksekliği			11 6.5%
Fibrinojen	114.0 - 472.0	282.0	288.8 ± 75.6
APTT	25.4 - 70.5	35.0	36.3 ± 6.4
APTT Uzamış			21 12.4%
PT	12.3 - 25.2	16.1	16.5 ± 1.8
PT Uzamış			59 34.9%
INR	0.9 - 4.2	1.2	1.2 ± 0.3
INR Uzamış			46 27.2%
ALT	6.0 - 229.0	16.0	19.1 ± 19.0
ALT Artmış			4 2.4%
AST	12.0 - 191.0	28.0	30.6 ± 17.0
AST Artmış			6 3.6%
LDH	130.0 - 699.0	255.0	257.5 ± 69.3
LDH Yüksek			37 21.9%

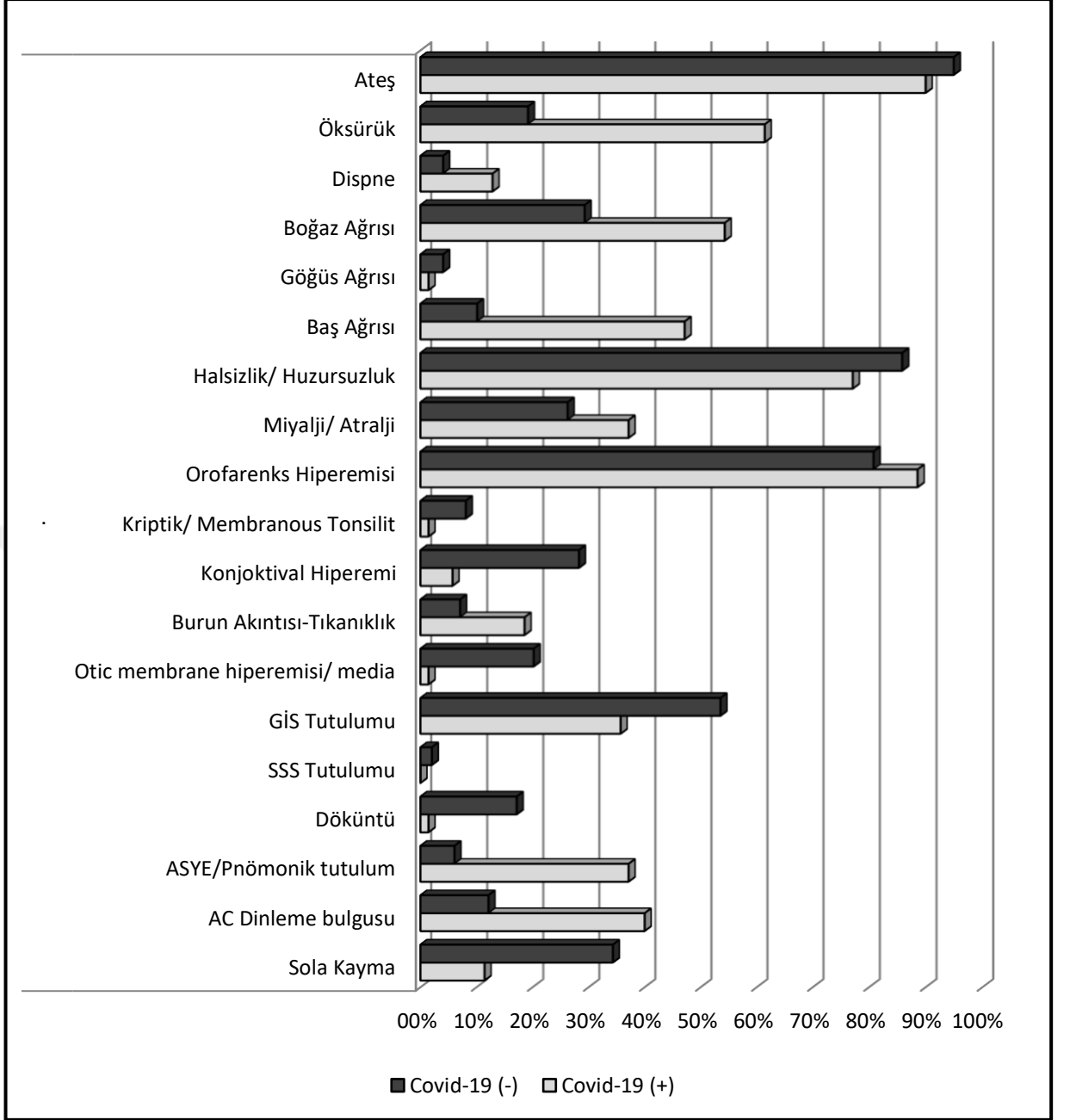
Tablo-4.2’de COVID-19 pozitif saptanan ve COVID-19 olmayan hastalarda karşılaştırılmalı verileri sunulmuştur. COVID-19 (+) olan grupta hastaların yaşları COVID-19 (-) olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. COVID-19 (-) ve covid (+) olan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. COVID-19 (-) ve COVID-19 (+) olan grupta şikayet süresi, yatış süresi anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. COVID-19 (-) ve COVID-19 (+) olan grupta yatarak serviste takip oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

COVID-19 (-) ve COVID-19 (+) olan grupta komorbidite oranı, yatış oranı, ateş oranı, göğüs ağrısı oranı, halsizlik-huzursuzluk oranı, miyalji/atraji oranı, orofarenks hiperemisi oranı, kriptik/membranous tonsilit oranı, SSS tutulum oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo-4.2, Şekil-4.1) ASYE/pnömonik tutulum, AC dinleme bulgusu oranı, öksürük, dispne, boğaz ağrısı, baş ağrısı covid-19 (-) olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. COVID-19 (+) olan grupta Konjiktival hiperemi, otic membrane hiperemi, GİS tutulum, döküntü, sola kayma oranı COVID-19 (-) olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

Tablo-4.2 : COVID-19 olan ve COVID-19 olmayan hastaların karşılaştırılmalı verileri.

	Covid-19 (-)		Covid-19 (+)		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	6.8 ± 4.6	6.2	9.5 ± 5.4	9.3	0.002 ^m
Cinsiyet	Kız	51 51.5%	33 47.1%		0.575 ^{x²}
	Erkek	48 48.5%	37 52.9%		
Şikayet Süresi	2.6 ± 1.5	2.0	2.8 ± 1.7	2.0	0.996 ^m
Yatış Süresi	0.6 ± 1.5	0.0	1.3 ± 2.4	0.0	0.317 ^m
Takip Şekli					
Ayaktan	76	76.8%	52	74.3%	
Yatarak Müşahede	12	12.1%	2	2.9%	0.020 ^{x²}
Yatarak Servis	11	11.1%	16	22.9%	
Komorbidite	4	4.0%	4	5.7%	0.891 ^{x²}
Yatış	22	22.2%	18	25.7%	0.599 ^{x²}
Ateş	94	94.9%	63	90.0%	0.217 ^{x²}
Öksürük	19	19.2%	43	61.4%	0.000 ^{x²}
Dispne	4	4.0%	9	12.9%	0.034 ^{x²}
Boğaz Ağrısı	29	29.3%	38	54.3%	0.001 ^{x²}
Göğüs Ağrısı	4	4.0%	1	1.4%	0.324 ^{x²}
Baş Ağrısı	10	10.1%	33	47.1%	0.000 ^{x²}
Halsizlik/ Huzursuzluk	85	85.9%	54	77.1%	0.144 ^{x²}
Miyalji/ Atralji	26	26.3%	26	37.1%	0.131 ^{x²}
Orofarenks Hiperemisi	80	80.8%	62	88.6%	0.175 ^{x²}
Kriptik/ Membranous Tonsilit	8	8.1%	1	1.4%	0.058 ^{x²}
Konjiktival Hiperemi	28	28.3%	4	5.7%	0.000 ^{x²}
Burun Akıntısı-Tıkanıklık	7	7.1%	13	18.6%	0.001 ^{x²}
Otic membrane hiperemisi/ media	20	20.2%	1	1.4%	0.000 ^{x²}
GİS Tutulumu	53	53.5%	25	35.7%	0.012 ^{x²}
SSS Tutulumu	2	2.0%	0	0.0%	0.232 ^{x²}
Döküntü	17	17.2%	1	1.4%	0.002 ^{x²}
ASYE/Pnömonik tutulum	6	6.1%	26	37.1%	0.000 ^{x²}
AC Dinleme bulgusu	12	12.1%	28	40.0%	0.000 ^{x²}
Sola Kayma	34	34.3%	8	11.4%	0.001 ^{x²}

^m Mann-whitney u test/ ^{x²} Ki-kare test



Şekil-4.1 : COVID-19 olan ve COVID-19 olmayan hastalarda karşılaştırılmalı şema.

COVID-19 (+) olan grupta WBC, lökositoz, nötrofil, monosit, CRP, CRP pozitifliği, APTT, uzamış APTT, PT, uzamış PT, INR, uzamış INR, AST, LDH, LDH yükseklik oranı COVID-19 (-) olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo-4.3)

COVID-19 (+) olan grupta Hgb, Hct, MCV, D-dimer, D-dimer yüksekliği COVID-19 (-) olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo-4.3)

COVID-19 19 (-) ve COVID-19 (+) olan grupta lökopeni, nötropeni, lenfosit, lenfopeni, lenfositoz, monositoz, NLR, NLR artışı, Trombosit, Trombositopeni,

Trombositoz, Fibrinojen, Fibrinojen yüksekliği, ALT, ALT yüksekliği, AST yüksekliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo-4.3)

Tablo-4.3 : COVID-19 olan ve COVID-19 olmayan hastalarda karşılaştırılmalı laboratuvar verileri.

	Covid-19 (-)		Covid-19 (+)		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
WBC	10220 ± 4443	9410	7938 ± 3140	7015	0.000 ^m
Lökopeni	7 7.1%		5 7.1%		0.986 ^{x²}
Lökositoz	43 43.4%		17 24.3%		0.010 ^{x²}
Nötrofil	5991 ± 3824	5320	4501 ± 2677	3760	0.013 ^m
Nötropeni	10 10.1%		5 7.1%		0.505 ^{x²}
Lenfosit	2947 ± 2062	2300	2484 ± 1528	2315	0.276 ^m
Lenfopeni	27 27.3%		19 27.1%		0.985 ^{x²}
Lenfositoz	2 2.0%		1 1.4%		0.774 ^{x²}
Monosit	949.2 ± 470.6	880.0	787.1 ± 383.0	655.0	0.016 ^m
Monositoz	18 18.2%		9 12.9%		0.352 ^{x²}
NLR	3.0 ± 2.9	2.2	2.7 ± 2.7	1.8	0.526 ^m
NLR Artışı	28 28.3%		14 20.0%		0.220 ^{x²}
HGB	12.0 ± 1.4	11.8	13.0 ± 1.5	12.9	0.000 ^m
HCT	36.0 ± 4.0	35.6	38.5 ± 4.0	38.3	0.000 ^m
MCV	76.8 ± 5.9	77.7	79.6 ± 6.4	79.2	0.002 ^m
Trombosit (x10 ³)	286.8 ± 88.9	270	269.7 ± 65.5	259	0.258 ^m
Trombositopeni	3 3.0%		0 0.0%		0.268 ^{x²}
Trombositoz	4 4.0%		1 1.4%		0.324 ^{x²}
CRP	25.5 ± 34.2	10.0	8.5 ± 12.8	1.2	0.001 ^m
CRP Pozitifliği	61 61.6%		25 35.7%		0.001 ^{x²}
D-Dimer	208.9 ± 158.6	179.0	425.8 ± 1011.5	245.5	0.000 ^m
D-Dimer Yüksekliği	8 8.1%		24 34.3%		0.000 ^{x²}
Fibrinojen Yüksekliği	11 11.1%		0 0.0%		0.385 ^{x²}
Fibrinojen	291.0 ± 76.6	286.0	252.7 ± 44.9	237.5	0.217 ^m
APTT	37.0 ± 6.8	36.3	35.3 ± 5.7	34.2	0.032 ^m
APTT Uzamış	17 17.2%		4 5.7%		0.026 ^{x²}
PT	16.7 ± 2.0	16.3	16.1 ± 1.3	16.0	0.044 ^m
PT Uzamış	42 42.4%		17 24.3%		0.015 ^{x²}
INR	1.2 ± 0.3	1.2	1.1 ± 0.1	1.1	0.021 ^m
INR Uzamış	33 33.3%		13 18.6%		0.034 ^{x²}
ALT	19.9 ± 23.7	17.0	18.0 ± 8.7	15.5	0.787 ^m
ALT Artmış	2 2.0%		2 2.9%		1.000 ^{x²}
AST	33.5 ± 20.5	32.0	26.3 ± 8.9	25.0	0.002 ^m
AST Artmış	5 5.1%		1 1.4%		0.210 ^{x²}
LDH	276.9 ± 71.5	272.0	230.1 ± 55.9	229.0	0.000 ^m
LDH Yüksek	31 31.3%		6 8.6%		0.000 ^{x²}

^m Mann-whitney u test/ ^{x²} Ki-kare test

COVID-19 (+) hastalarında D-Dimer yüksekliği %34 ve diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Ateş COVID-19 (+) hastaların %90 pozitif saptanırken diğer gruba göre anlamlı fark saptanmadı.

A kolundaki COVID-19 olan hastalar kendi içlerinde evrelerine göre karşılaştırıldığında, hafif semptom ve orta semptom olan grupta hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Hafif semptom ve orta semptom olan grupta cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Orta semptom olan grupta şikayet süresi, yatış süresi hafif semptom olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Orta semptom olan grupta yatarak tedavi oranı hafif semptom olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Hafif semptom ve orta semptom olan grupta komorbidite, ateş, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, göğüs ağrısı, baş ağrısı, halsizlik/huzursuzluk, anosmi, miyalji/atralji, orafarenks hiperemi, kriptik/membranous tonsilit, konjoktival hiperemi, burun akıntısı-tıkanıklık, otic membrane hiperemisi, GİS tutulumu, döküntü, sola kayma oranı hafif semptom olan gruptan anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo-4.4)

Orta semptom olan grupta yatış, öksürük, dispne, ASYE/pnöminik tutulum, AC dinleme bulgu oranı hafif semptom olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo-4.4)

Hafif semptom ve orta semptom olan grupta WBC, lökositoz, lökopeni, nötrofil, nötropeni, lenfosit, lenfopeni, lenfositoz, monosit, monositoz, CRP, CRP pozitifliği, NLR, NLR artışı, Trombosit, trombositopeni, trombositoz, Fibrinojen, Fibrinojen yüksekliği, APTT, uzamış APTT, PT, uzamış PT, INR, uzamış INR, ALT yüksekliği, AST, AST yüksekliği, D-Dimer yüksekliği, LDH, LDH, HGB, HCT, MCV, yüksekliği anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo-4.5)

Orta semptom olan grupta D-Dimer değeri, ALT değeri hafif semptom olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo-4.5)

Tablo-4.4 : COVID-19 (+) olan hastalarda farklı klinik evrelerin karşılaştırılması

		Hafif Semptom		Orta Semptom		P
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		9.4 ± 5.2	9.0	9.2 ± 6.1	9.4	0.802 ^m
Cinsiyet	Kız	23	46.0%	8	44.4%	0.910 ^{x²}
	Erkek	27	54.0%	10	55.6%	
Şikayet Süresi		2.5 ± 1.3	2.0	3.8 ± 2.3	3.0	0.030 ^m
Yatış Süresi		0.2 ± 0.8	0.0	4.5 ± 2.7	5.0	0.000 ^m
Takip Şekli						
Ayaktan		48	96.0%	2	11.1%	0.000 ^{x²}
Yatarak Müşahede		0	0.0%	2	11.1%	
Yatarak Servis		2	4.0%	14	77.8%	
Komorbidite		2	4.0%	2	11.1%	0.606
Yatış		2	4.0%	16	88.9%	0.000 ^{x²}
Ateş		47	94.0%	15	83.3%	0.171 ^{x²}
Öksürük		27	54.0%	15	83.3%	0.028 ^{x²}
Dispne		1	2.0%	7	38.9%	0.000 ^{x²}
Boğaz Ağrısı		29	58.0%	8	44.4%	0.322 ^{x²}
Göğüs Ağrısı		0	0.0%	1	5.6%	0.265 ^{x²}
Baş Ağrısı		23	46.0%	9	50.0%	0.771 ^{x²}
Halsizlik/ Huzursuzluk		38	76.0%	15	83.3%	0.520 ^{x²}
Anosmi		2	4.0%	3	16.7%	0.111 ^{x²}
Miyalji/ Atralji		18	36.0%	7	38.9%	0.827 ^{x²}
Orofarenks Hiperemisi		44	88.0%	17	94.4%	0.666 ^{x²}
Kriptik/ Membranous Tonsilit		1	2.0%	0	0.0%	1.000 ^{x²}
Konjktival Hiperemi		1	2.0%	2	11.1%	0.169 ^{x²}
Burun Akıntısı-Tıkanıklık		9	18.0%	3	16.7%	0.815 ^{x²}
Otic membrane hiperemisi/ media		0	0.0%	1	5.6%	0.265 ^{x²}
GİS Tutulumu		19	38.0%	6	33.3%	1.000 ^{x²}
SSS Tutulumu			0.0%		0.0%	1.000 ^{x²}
Döküntü		1	2.0%	0	0.0%	1.000 ^{x²}
ASYE/Pnömonik tutulum		10	20.0%	15	83.3%	0.000 ^{x²}
AC Dinleme bulgusu		13	26.0%	14	77.8%	0.000 ^{x²}
Sola Kayma		7	14.0%	1	5.6%	0.340 ^{x²}

^m Mann-whitney u test/ ^{x²} Ki-kare test

Tablo-4.5 : COVID-19 (+) olan hastalarda klinik evrelerine göre hastaların labovartuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Hafif Semptom		Orta Semptom		
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
WBC	7896 ± 3167	6880	8295 ± 3218	7260	0.374 ^m
Lökopeni	3 6.0%		2 11.1%		0.602 ^{x²}
Lökositoz	11 22.0%		6 33.3%		0.341 ^{x²}
Nötrofil	4685 ± 2913	3825	4123 ± 2048	4115	0.840 ^m
Nötropeni	2 4.0%		3 16.7%		0.111 ^{x²}
Lenfosit	2274 ± 1215	2320	3161 ± 2125	2330	0.337 ^m
Lenfopeni	16 32.0%		2 11.1%		0.085 ^{x²}
Lenfositoz	0 0.0%		1 5.6%		0.265 ^{x²}
Monosit	797.2 ± 341.2	745.0	788.9 ± 500.8	590.0	0.404 ^m
Monositoz	5 10.0%		4 22.2%		0.189 ^{x²}
NLR	2.9 ± 2.8	1.9	2.2 ± 2.3	1.3	0.169 ^m
Oran Artışı	11 22.0%		3 16.7%		0.631 ^{x²}
HGB	13.1 ± 1.4	12.8	12.8 ± 1.6	13.1	0.873 ^m
HCT	38.8 ± 3.8	38.3	37.7 ± 4.6	38.8	0.824 ^m
MCV	80.5 ± 4.8	79.2	77.3 ± 9.5	79.2	0.404 ^m
Trombosit (x10 ³)	274.3 ± 66.3	270	255.7 ± 65.0	230	0.246 ^m
Trombositopeni		0.0%		0.0%	1.000 ^{x²}
Trombositoz	1 2.0%		0 0.0%		1.000 ^{x²}
CRP	8.5 ± 12.4	1.3	9.2 ± 14.8	1.0	0.845 ^m
CRP Pozitifliği	19 38.0%		6 33.3%		0.725 ^{x²}
D-dimer	257.1 ± 151.8	239.0	915.2 ± 1935.0	291.5	0.047 ^m
D-Dimer Yüksekliği	15 30.0%		8 44.4%		0.267 ^{x²}
Fibrinojen Yüksekliği		0.0%		0.0%	1.000 ^{x²}
Fibrinojen	263.2 ± 41.1	245.0	200.0 ± .	200.0	0.143 ^m
APTT	35.0 ± 5.1	34.1	36.1 ± 7.7	34.3	0.627 ^m
APTT Uzamış	3 6.0%		1 5.6%		1.000 ^{x²}
PT	16.1 ± 1.4	15.9	16.3 ± 1.1	16.1	0.513 ^m
PT Uzamış	12 24.0%		5 27.8%		0.751 ^{x²}
INR	1.1 ± 0.1	1.1	1.2 ± 0.1	1.1	0.549 ^m
INR Uzamış	10 20.0%		3 16.7%		0.758 ^{x²}
ALT	17.2 ± 9.1	15.0	20.7 ± 7.5	19.5	0.047 ^m
ALT Artmış	2 4.0%		0 0.0%		1.000 ^{x²}
AST	25.6 ± 7.9	24.5	29.3 ± 10.9	26.5	0.259 ^m
AST Artmış	0 0.0%		1 5.6%		0.265 ^{x²}
LDH	227.0 ± 48.9	234.5	245.7 ± 70.8	221.0	0.641 ^m
LDH Yüksek	3 6.0%		3 16.7%		0.330 ^{x²}

^m Mann-whitney u test/ ^{x²} Ki-kare test

5. TARTIŞMA

SARS-CoV-2 dünya çapında pandemiye neden olan, şu ana kadar çalışmalar ve klinik deneyler devam etmesine rağmen herhangi bir spesifik tedavi ve aşısı bulunmayan koronavirüs ailesi ait multisistemik viral enfeksiyon ajanıdır [237].

SARS-CoV2 başlıca akciğer alveolleri, kardiyak miyositler, damar endoteli ve diğer hücrelerde yüksek oranda eksprese olan ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) reseptörlerine bağlanarak insan hücrelerine girer. Ateş, halsizlik, baş ağrısı, öksürük, miyalji gibi semptomlar ile başlayan hastalık tablosu sistemik inflamatuvar cevap sendromu (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), akut solunum sıkıntısı sendromu (acute respiratory distress syndrome, ARDS), çoklu-organ tutulumu, yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) ve şok gibi ciddi hastalık tablolarına ilerleyebilmektedir [199]. Bu hastalarda en önemli kötü prognoz göstergelerinden biri koagülopati gelişimidir. Elde edilen veriler COVID-19 enfeksiyonunun patogenezinde koagülopatinin önemli bir yerinin olduğunu göstermektedir. COVID-19 inflamasyonu artışı, Trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve immobilizasyona bağlı kan akımında staz gibi birkaç risk faktörünün pıhtılaşma sistemini aktivasyonu ile hem venöz hem de arteriyel sistemde tromboza eğilim yaratmaktadır [11].

D-Dimer fibrinolitik sistemin aktivasyonu sonrasında fibrin yıkımı sonucu oluşur. Günümüzde koagülasyon aktivitesini gösteren en iyi laboratuvar tetkiklerindedir. Pulmoner emboli, derin ven trombozu, konjestif kalp yetmezliği, travma, malignite, gebelik, hemolitik krizler ve orak hücre anemisi gibi hastalıklarda D-Dimer seviyesinin yükseldiği bilinmektedir. Akut/kronik akciğer hastalıklarının (komplike pnömoni, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, respiratuvar distress sendromu gibi) patogenezinde koagülasyon ve fibrinolitik sistem önemli bir rol oynamaktadır [16,23].

COVID-19, Eylül 2020 sonuna kadar 30 milyondan fazla kesin vaka ve bir milyonu aşkın ölüme neden olmuştur [110,129]. Mortalite sebepleri arasında en sık akut solunum yetmezliği ve ona sekonder DİK, sepsis ve multiorgan yetmezlik raporlanmıştır. Solunum yetmezliğin nedenleri arasında net mekanizması henüz

aydınlatılmamış olmasına rağmen, direk viral hasar, sitokin fırtınası, sekonder immün sistem hasarı, mikrotrombüs ve fibrinoliz süreçleri sayılmaktadır [110,129].

Akciğer otopsilerinde başlıca ölüm sebebi eksüdatif difüz alveolar hasar ve genellikle antikoagülan tedaviye rağmen oluşan mikrotrombüslü massif kapiller konjesyona bağlı solunum yetmezliği olarak tespit edilmiştir [243].

Otopsi serilerinde fokal mikrovasküler tromboz ve pulmoner emboli tespit edildiği bildirilmiştir. Bu fokal trombotik akciğer hasarı, 2019 yeni koronavirüs pnömonisinde fokal pulmoner tromboz olgusu kavramının yolunu açmıştır. *Pulmoner İntravasküler Koagülasyon (PİK)* ilk kez McGonagle D ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır [243]. ARDS ve/veya DİK'nin bir yandan pulmoner mikrovasküler trombüslere yol açıp açmayacağına ve diğer yandan fokal pulmoner mikrotrombüslerin daha fazla hipoksemik solunum yetmezliğine ve son olarak ARDS ve DİK ile hiperpıhtılaşmaya yol açıp açmayacağı tartışılmaktadır.

Enfeksiyonlar, doğal immünitinin bir parçası olarak kompleks sistemik inflamatuvar cevabı başlatır. Konak savunma sistemlerinin aktivasyonu takiben koagülasyonu aktive eder. Trombogenezi tetikleyen esas faktör inflamasyondur. [78,79]. Viral enfeksiyonlarda IL 1, IL 6, IL 7, IL12, IL22, TNF alfa, kemokin 10 gibi inflamatuvar belirteçlerin artışı prokoagülan yolu aktive eder. Endotel hasarıyla birlikte inflamatuvar sitokinler doku faktör ekspresyonunu uyarırlar. Dolaşımdaki sitokinler makrofajları uyarırlar ve doku faktörünün, lökosit adezyon moleküllerinin de ekspresyonunun artışıyla intravasküler plaklar daha trombojenik hale gelir, endotel hasarı oluşturarak protrombotik durum yaratır. [128,145]. Ayrıca fibrinolitik sistem de etkilenir, örneğin plasminojen aktivator inhibitörü (PAI-1) aktivitesi de artar. Mikroorganizmalardan kaynaklı polifosfatlar, mast hücreleri, kompleman sistemi, nötrofil ekstraselüler tuzakları (NETs, neutrophil extracellular traps), serbest DNA, histonlar sepsiste trombin oluşumunu etkileyen başlıca komponentlerdir. Sepsiste, immün cevapla koagülasyonun bu kompleks etkileşimi tromboinflamasyon ya da immunotromboz olarak adlandırılır [128,244].

Çin kaynaklı makalelerde IL 6, IL 1 β , C reaktif protein, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve ferritin gibi inflamatuvar belirteç ve sitokinlerde ciddi artışlar bildirilmiştir [88]. Wuhan'daki COVID-19 hastalarıyla ilgili raporlarda proinflamatuvar sitokinler ölçülmüş ve yoğun bakım hastalarında servis hastalarındakinden daha yüksek plazma

konsantrasyonları bulunduğu bildirilmiştir [119]. Bazı hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı aşırı artmış bir inflamatuvar yanıt verilmekte olup sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) veya sitokin fırtınası görülebilmektedir. Sitokin fırtınası DİK, miyokardit, stres-kardiyomiyopati ve mortalite ile ilişkilidir. Bu seviyede bir inflamatuvar yanıt özellikle yükselmiş D-Dimer de dahil olmak üzere pıhtılaşma testlerinde daha dramatik değişiklikleri açıklayabilir. Erişkin çalışmalardan elde edilen bulgulara göre kötü prognostik kriterler; lenfosit sayısı <800/µl veya CRP>40 mg/l veya Ferritin >500ng/ml veya D-Dimer>1000 ng/ml'dır [245].

SARS-CoV-2 virüsü ACE-2 reseptörünü kullanması kaskatı başlatan temel ögedir. RAAS denge mekanizması olarak görev yapan bu enzim akciğer, böbrek ve ince barsak mikrodolaşım ve fizyolojisinde önemli rol üstlenmektedir.

Membrana bağlı ACE-2 reseptörlerinin yaşla, androjenlerler, diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi endotel hasarı yapan hastalıklar, sigara içimi ve obezite gibi kronik inflamasyon süreçlerinde duyarsızlaşma (down-regüle) olduğu ve dolaşımdaki (soluble) ACE-2 sayısının azaldığı bilinmektedir [59].

Bu mekanizma, yaşla ve çeşitli yukarda sayılan risk faktörleri ile COVID-19 şiddeti arasında bağlantı sağlanmasında yardımcı olmakla birlikte, reseptör polimorfizi ve genetik varyasyonlar ise enfeksiyona yatkınlık hakkında ipucu sunmaktadır [59].

Çocuk hasta popülasyonunda hastalığın şiddetinin hafif olması ACE-2 ekspresyonun fazla olduğu, hedef organlardaki (birincil olarak akciğer) ACE-2 reseptörlerinin tümünün biyoygunluğunun bloke olmaması ve enfekte hastalarda da fizyolojik görevi yapmasına devam eden rezidüel ACE-2 reseptörlerinin olması ile ilişkilendirmektedir [59].

Yetişkin popülasyonda ACE-2 enzimi, dolayısı ise SARS-CoV-2 virüsün bağlanma reseptörünün sayısının az olmasına rağmen hedef organlardaki bütün reseptörlerinin virüs tarafından bloke edilmesi, çeşitli organ ve sistemlerde disfonksiyonlara, kontrolsüz Ang-II artışına ve dolayısı ile endotel hasarı, oksidatif stres ve vazokonstriksiyonun artmasında önemli rol oynamaktadır [52,246].

Yetişkinlerde pediatrik gruptan farklı olarak adaptif immün sistemin yavaş çalışması "immunosenescence" ve doğal bağışıklık ve kompleman sistemin kontrolsüz yanıtı, aşırı sitokin salınımı da ayrıca endotel hasarına katkı sağlamakta. Böylelikle DİK mekanizmasından bağımsız bir şekilde mikrovasküler düzeyinde tromboz ve fibrinolitik kaskatını tetiklemektedir [145,236].

COVID-19'da DİK ya da sepsis ilişkili koagülopati (SIC)'ten farklı bir tablonun geliştiği saptandığı için, bu tablo *COVID-19 ilişkili koagülopati-COVID-19 associated Coagulopathy (CAC)* olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Koagülopati hastalığın ağırlığı ile ilişkili görünmekte, patogenezi henüz bilinmemekte, ancak yukarıda da anlatıldığı gibi bir "trombo-inflamasyon" tablosu sonucu oluştuğu düşünülmektedir [128,244].

Bizim çalışmada da birçok çalışmada olduğu gibi puberte öncesi kız-erkek oranında anlamlı farklılık saptanmadı. Puberte sonrası kadınlardaki östrojen artışı ile ACE-2 enzimi ekspresyonu artmakta iken erkeklerde androjen etkisi ile down-regüle olmaktadır. Çocuk grubunda cinsiyetin risk faktörü olmadığı bizim çalışmamızda da gösterildi. Ayrıca COVID-19 hastaların yaşı, diğer viral enfeksiyon geçiren gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti, buda yaşın bağımsız bir risk faktörü olduğunu tekrar doğrulamaktadır. Çalışmamızda WHO evrelemesine göre COVID-19(+) şiddetli ve kritik hasta saptanmadı. Dünyadaki diğer çalışmalarda da pediatrik mortalite oranları yetişkinlere göre düşük saptanmıştır ve hastalığın şiddeti hafif orta seviyesinde sebat göstermektedir.

Çalışmamızda literatür bilgisi ile uyumlu olarak COVID-19 (+) hastalarının COVID-19 (-) saptanan gruba göre D-Dimer değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Ayrıca klinik evre olarak orta düzeyde olan COVID-19 (+) hastaların hafif veya asemptomatik geçirenlere göre bu değerlerin daha yüksek olduğu tespit edildi. Sonuç olarak diğer çalışmalarda da olduğu gibi bizim çalışmada da D-Dimer değerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunda prognozu ve kliniğin şiddeti ile ilişkili olduğu gösterildi. D-Dimer yüksekliği olan (≥ 1000 ng/ml) COVID-19 hastalarda klinikleri stabil olmasına rağmen yakın takip ve klinik izlem gerektiği, lenfopeni, sola kayma, Trombositopeni, CRP, Pokalsitonin, LDH, ALT, Troponin-I, BNP yüksekliği gibi diğer parametreler yakından takip edilmesi gerektiğini bir kez daha ortaya koymuştur.

Lenfopeni, LDH, C reaktif protein, D-Dimer, Ferritin ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin yüksekliği COVID-19’da en sık saptanan laboratuvar bozukluklarıdır. D-Dimer düzeyi yanında IL-6 düzeyleri de hastalık ağırlığını ve prokoagulan profili yansıtabilir. Çeşitli çalışmalarda interlökin-6 (IL-6) düzeyleri artan fibrinoliz düzeyleri ile korele bulunmuştur [21]. Çalışmamızda IL-6 değerine bakılmadı.

Çalışmamızda diğer viral enfeksiyonlarda D-Dimer’in prognostik değeri olmadığı ve rutin bakılmasının anlamlı fark yaratmayacağı, koagülopati şüphesi olan hastalarda PT, INR, APTT değerlerinin COVID-19 (-) lerde anlamlı olarak daha yüksek çıkabileceği sonucu öne çıktı. Başka bir deyişle çalışmamızda D-Dimer’in aksine PT, INR, APTT değerlerinin COVID-19 (+) grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Bu sonuç ise pediatrik COVID-19 (+) hastalarında şiddetli ve kritik hastanın az olması nedeni ile bu değerlerinin normal aralıkta saptanması akla getirmekle birlikte diğer viral enfeksiyonlar ile ayırıcı tanıda yol gösterici olamayacağını gösterdi. COVID-19 enfeksiyonunda DİK tablosunun pediatrik yaş grubunda sık olmadığı ve D-Dimer değerinin daha pıhtılaşma faktörleri seviyesinde etkilenme başlanmadan önce reseptör ve direk viral hasarla ilişkili yükselebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız, COVID-19 (+) pediatrik yaş grubunda PT, INR, APTT değerleri erken evrede bozulmadığı ve ancak şiddetli gidişat ve DİK tablosunun olduğu durumlarda yükselebileceği, D-Dimer’in ise asemptomatik hastalarda dahil anlamlı yüksek çıkabileceğini gösterdi.

Ayrıca Fibrinojen COVID-19 (+) ve COVID-19 olmayan viral enfeksiyon geçiren diğer grup arasında farklılık açısından anlamsız saptandı.

Çalışmamızda COVID-19 (+) olan ve hafif-orta düzeyinde semptom gösteren çocuklarda hemogram tetkiklerinde lökopeni, nötropeni, lenfopeni, lenfositoz, monositoz, NLR artışı, trombositopeni ve trombositoz açısından diğer viral enfeksiyonlara göre anlamlı farklılık saptanmadı ve ayırıcı tanıda yol gösterecek parametreler olarak düşünülmemesi gerektiğini göstermektedir. Bu sonuç hafif veya orta evre çoğu SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren çocukda bu değerlerin normal saptanacağı ve diğer viral enfeksiyonlara ayırmak için yol gösterici olmayacağını göstermektedir.

Çalışmamızda, COVID-19 (-) olan çocukların CRP değeri COVID-19 (+) olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı; COVID-19 hastalığını asemptomatik-hafif geçirenler ile orta şiddetli geçiren gruplar arasında CRP değerindeki fark anlamlı saptanmadı. Bu sonuç pediatrik COVID-19 hastalarında erken evrede klinik şiddetini belirlemede ve ayırımında faydalı parametre olmadığını gösterdi.

Çalışmamızda COVID-19 hastalığını orta şiddetli ve hafif-asemptomatik geçiren çocuklar arasında ALT yüksekliğinin anlamlı çıkması ALT yüksekliği klinik prognoz ayırımı yapmak için daha faydalı olduğunu göstermiştir.

Çocuklarda sitokin fırtınasının ARDS ve solunum yetmezliğinden daha ziyade MIS-C veya Kawasaki benzeri tabloya yol açtığını ve bu durumun Kawasaki hastalığının tipik yaş aralığının dışında post-pubertedeki adolesanlarda daha fazla olduğu, bu hastaların IVIG ve anti-sitokin tedavisine dramatik yanıt verdiği rapor edilmiştir.

Çalışmamızda baş ağrısı şikayetinin COVID-19 (+) hastalarda anlamlı olarak daha fazla olması hem ayırıcı tanıya ipucu vermekle birlikte, nörolojik tutulumun SARS-CoV-2 enfeksiyonunda göz ardı edilmeyecek kadar fazla olduğunu akla getirmektedir. Nöron aksonlarında ACE-2 reseptörü metabolitleri gösterilmesi, literatür bilgisi olarak çalışmamızın sonucunu desteklemektedir. Nörolojik tutulum yaş ile bağımsız bir şekilde solunum şikâyetleri olmadan da ortaya çıkabilir ve başvuru şikâyeti olarak karşımıza çıkabilmektedir.

COVID-19 geçiren hastalarda özellikle çocuklarda GİS tutulumu başvuru şikâyeti olması ile birlikte çalışmamızda iki grup arasında GİS tutulumu oranı açısından COVID-19 (-) olanlarda anlamlı olarak yüksek saptandı.

Çalışmamızda COVID-19 (+) olan hastalarda anlamlı olarak HGB, MCV ve HCT daha yüksek saptandı. Bu parametrelerdeki yükseklik, orta evre ve asemptomatik-hafif evrede olan COVID-19 (+) hastalar arasında geçerli değildi ve bu gruplar arasında anlamlı fark olmadığı ortaya çıktı. HGB yüksek olan hastalar COVID-19

enfeksiyonuna daha kolay yakalanıyor veya bu durumun sebebi yaş ile ilgili olduğu düşünülse de (çalışmamızda COVID-19 (+) grubun yaş ortalamasının yüksek olması) bağlanmamış COVID-19 partiküllerinin hemoprotein içeren hücrelerde (başta hemoglobin içeren eritrositler) porfirine yüksek afinite ile bağlanma isteği ve bu bağlanma sonucunda COVID-19-Porfirin kompleksi oluşturup kompetitif olarak heme oksijenaz-1 (H0-1) enzimini blok etmesi, serbest heme grubu ve demir açığa çıkıp şiddetli oksidatif stres ve enflamasyonu katkı sağlamasından kaynaklanması çeşitli yazılarda belirtilmektedir.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda COVID-19 hastaların yaşı, diğer viral enfeksiyon geçiren gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Yaşın bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir.

2. Bu çalışmada kız-erkek oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Cinsiyetin puberte öncesi pediatrik popülasyonda risk faktörü olmadığı çalışmamızda gösterilmiştir.

3. Çalışmamızda COVID-19 (+) hastalarının COVID-19 (-) saptanan gruba göre D-Dimer değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca klinik evre olarak orta düzeyde olan COVID-19 (+) hastaların hafif veya asemptomatik geçirenlere göre bu değerlerin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

4. Fibrinojen COVID-19 (+) ve COVID-19 olmayan viral enfeksiyon geçiren diğer grup arasında farklılık açısından anlamsız saptanmıştır.

5. Çalışmamızda COVID-19 (-) diğer viral enfeksiyonlarda D-Dimer'in tarama testi olarak prognostik değeri olmadığı ve rutin bakılmasının anlamlı fark yaratmayacağı saptanmıştır. PT, INR, APTT değerlerinin COVID-19 (-) lerde, COVID-19 (+) hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Koagülopati şüphesi olan COVID-19 (-) diğer viral enfeksiyonu geçiren çocuk hastalarda PT, INR, APTT değerlerinin ön planda bakılması anlamlı saptanmıştır.

6. Çalışmamızda COVID-19 (+) olan ve hafif-orta düzeyinde semptom gösteren çocuklarda hemogram tetkiklerinde lökopeni, nütropeni, lenfopeni, lenfositoz, monositoz, NLR artışı, trombositopeni ve trombositoz açısından diğer viral enfeksiyonlara göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.

7. Çalışmamızda COVID-19 (+) hastalarının COVID-19 (-) saptanan gruba göre baş ağrısı şikâyetinin anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır.

8. Çalışmamızda HGB, MCV ve HCT değerleri COVID-19 (+) olan hastalarda diğer viral enfeksiyon geçiren gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

9. Çalışmamızda COVID-19 (+) geçiren çocuklarda, diğer viral enfeksiyonlara göre GIS tutulumu anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

10. Çalışmamızda, COVID-19 (-) olan çocukların CRP değeri COVID-19 (+) olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. COVID-19 hastalığını asemptomatik-hafif geçirenler ile orta şiddetli geçiren gruplar arasında CRP değerindeki fark anlamlı saptanmamıştır.

11. Çalışmamızda COVID-19 hastalığını orta semptom ile geçiren grupta ALT değeri hafif-aseptomatik geçiren çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu iki grup arasında ALT yüksekliği klinik prognoz ve şiddeti ayırımında CRP'ye göre daha anlamlı olduğu saptanmıştır.

12. Orta semptom olan COVID-19 (+) grupta yatış süresi, öksürük, dispne, ASYE/pnöminik tutulum, AC dinleme bulgu oranı hafif semptom olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. **Wenjie Tan, Xiang Zhao, Xuejun Ma, Wenling Wang, Peihua Niu, Wenbo Xu, et al.** A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019–2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(4): 61-62. doi: 10.46234/ccdcw2020.017.
2. **Infection prevention and control** [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-carewhen-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-carewhen-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
3. **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.
4. **Lai CC, Wang CY, Wang YH, et al(2020)**. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): 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.
5. **World Health Organization. Novel coronavirus situation report-2**. January 22, 2020. <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf> (Accessed on April 5, 2020).
6. **Li Q, Guan X, Wu P, et al. (2020)** Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>. [Epub ahead ofprint].

7. **Hasan A, Mehmood N, Fergie J**(2020). Coronavirus Disease (COVID-19) and Pediatric Patients: A Review of Epidemiology, Symptomatology, Laboratory and Imaging Results to Guide the Development of a Management Algorithm. *Cureus, Mar 31*;12(3):e7485.
8. **Wu Z, McGoogan JM** Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239
9. **Cai J, Xu J, Lin D, et al** (2020). A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*, pii:ciaa198. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
10. **Bialek S, Gierke R, Hughes M, et al** (2020). Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, Apr 10 69(14):422-426.
11. **Songping Cui, Shuo Chen, Xiunan Li, Shi Liu , Feng Wang**. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thrombosis and Haemostasis* April 2020 doi:10.1111/jth.14830
12. **Opal SM**. Interactions between coagulation and inflammation. *Scand J Infect Dis*. 2003;35:545-554.
13. **Levi M, van der Poll T, Buller HR**. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004;109:2698- 2704
14. **Iba T, Thachil J**. Present and future of anticoagulant therapy using antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a perspective from Japan. *Int J Hematol*. 2016;103:253-261.

15. **Tang N, Li D, Wang X, Sun Z.** Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844–847
16. **Koch V, Biener M, Muller-Hennessen M, et al.** Diagnostic performance of D-dimer in predicting venous thromboembolism and acute aortic dissection. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020: 2048872620907322
17. **Liu, Yingxia, et al.** "Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury." *Science China Life Sciences* 63.3 (2020): 364-374
18. **Di Micco, Pierpaolo, et al.** "Clotting Factors in COVID-19: Epidemiological Association and Prognostic Values in Different Clinical Presentations in an Italian Cohort." *Journal of Clinical Medicine* 9.5 (2020): 1371
19. **Gao Y, Li T, Han M, et al** (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*; doi: 10.1002/jmv.25770.
20. **Behnood Bikdeli, Mahesh V. Madhavan, David Jimenez, et al.** COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow up. *Journal of the American College of Cardiology.* April 2020 doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031)
21. **Marco Ranucci, Andrea Ballotta, Umberto Di Dedda, et al.** The procoagulant pattern of patients with covid-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020-04-17 , DOI: 10.1111/jth.14854)
22. **Lippi G, Plebani M, Michael Henry B.** Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020.

23. **Lippi G, Favaloro EJ.** D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020 May;120(5):876-878. doi: 10.1055/s-0040-1709650. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32246450; PMCID: PMC7295300.

24. **Muhammed Kermali, Raveena Kaur Khalsa, Kiran Pillai, Zahra Ismail, Amer Harky,**The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review,*Life Sciences*, Volume 254,2020

25. **Fan, Yi; Zhao, Kai; Shi, Zheng-Li; Zhou, Peng.** 2019. "Bat Coronaviruses in China." *Viruses* 11, no. 3: 210 PMC 6466186. PMID 30832341.

26. **King, Andrew M. Q.; Adams, Michael J.; Carstens, Eric B.; Lefkowitz, Elliot J.,** eds. (2012-01-01), "Order - Nidovirales", *Virus Taxonomy, Elsevier*, pp. 784–794, ISBN 978-0-12-384684-6, retrieved 2020-06-08

27. **Yesilbag K, Aytogu G.** (2020) Coronavirus Host Divergence and Novel Coronavirus (Sars-CoV-2) Outbreak. *Clin Exp Ocul Trauma Infect*, 2(1):139-147

28. **Graham RL, Donaldson EF and Baric RS.** (2013)A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 11:836-848.

29. **Zumla A, Hui DS and Perlman S** (2015). Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 386:995-1007

30. **Heng Li , Shang-Ming Liu , Xiao-Hua Yu , et al** (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *Int J Antimicrob Agents*, Mar 29; 105951.doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.

31. **Kurtulus B, Ozlu T** (2020). New Coronavirus: SARS-CoV-2. *Mucosa*, 3(1) ;1-4. doi: <https://doi.org/10.33204/mucosa.706906>

32. **Singhal T** (2020) A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). The *Indian Journal of Pediatrics* 87(4):281–286.://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6
33. **Mo, Pingzheng, et al.** Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 2020.
34. **Chen L, Liu HG, Liu W, et al.**(2020) Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 43(0):E005. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005>.
35. **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;S1201-9712(20)30136-3. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017
36. **Huang X, Wei F, Hu L, et al.** (2020) Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med.* 23(4):268-271
37. **Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand** (2020, 10 Nisan) Erişim adresi: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>
38. **Centers for Disease Control and Prevention.** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) How to Protect Yourself. (2020,4 Nisan) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/prepare/prevention.html>
39. **World Health Organization.** Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public.(2020,Nisan).<https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-019/advice-for-public>

40. **American Society for Microbiology.** 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Update:Uncoating the Virus. Available on: <https://asm.org/Articles/2020/January/2019-Novel-Coronavirüs-2019-nCoV-Update-Uncoating>
41. **Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, et al** (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virüs origins and receptor binding. *Lancet*, Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
42. **Weiss SR, Navas-Martin S** (2005). Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*,Dec;69(4):635-64.
43. **Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al.** Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*, Apr 7. pii:S0092-8674(20)30338-X. doi:10.1016/j.cell.2020.03.045.
44. **Schoeman D, Fielding BC** (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*, May 27;16(1):69.
45. **Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al** (2020). Proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*,26; 450–452.
46. **Wu F, Zhao Su, Yu B et al** (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579: 265–269
47. **Xiaolu Tang, Changcheng Wu, Xiang Li, Yuhe Song, Xinmin Yao, Xinkai Wu, Yuange Duan, Hong Zhang, Yirong Wang, Zhaohui Qian, Jie Cui, Jian Lu**, On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2, *National Science Review*, Volume 7, Issue 6, June 2020, Pages 1012–1023, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.

48. **Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al.** Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:7001-7003
49. **The Biology and Immunology of COVID-19 Susceptibility**, *American society for microbiology*. <https://asm.org/Articles/2020/June/The-Biology-and-Immunology-of-COVID-19-Susceptibil>.
50. **Samavati, L., & Uhal, B. D.** (2020). ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 317.
51. **Bittmann, s., Weissenstem, a., Villalon, g., Moschuring-alieva, e., Luchter,** Simultaneous Treatment of COVID-19 With Serine Protease Inhibitor Camostat and/or Cathepsin L Inhibitor. *Journal of Clinical Medicine Research, North America*, 12, may. 2020.
52. **MUUS, Christoph, et al.** Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *BioRxiv*, 2020.
53. **Gheblawi, Mahmoud, et al.** Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circulation research*, 2020, 126.10: 1456-1474.
54. **Bernstein, K. E., Khan, Z., Giani, J. F., Cao, D. Y., Bernstein, E. A., & Shen, X. Z.** (2018). Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Nephrology*, 14(5), 325.

55. **Tikellis, C., & Thomas, M. C.** (2012). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International journal of peptides*, 2012.
56. **Pöhlmann S.** TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol.* (2013). 88:1293–307. doi: 10.1128/JVI.02202-13
57. **Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C, et al.** Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep.* (2014) 4:7027. doi: 10.1038/srep07027
58. **Y. Imai, K. Kuba, S. Rao et al.,** “Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure,” *Nature*, vol. 436, no. 7047, pp. 112–116, 2005
59. **Ciaglia, E., Vecchione, C., & Puca, A. A.** (2020). COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 206.
60. **Patel AB, Verma A.** Nasal ACE2 Levels and COVID-19 in Children. *JAMA.* 2020;323(23):2386–2387. doi:10.1001/jama.2020.8946
61. **Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19:** scientific brief, 8 April 2020, World Health Organization. (2020). www.who.int/newsroom/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19
62. **Ai, T., Yang, Z., Hou, H., et al** (2020). Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology.* doi:10.1148/radiol.2020200642.

63. **Chang, L., Zhao, L., Gong, H., et al** (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis*, 26, 7. doi:10.3201/eid2607.200839
64. **Colavita, F., Lapa, D., Carletti, F., Lalle, E., Bordi, L., Marsella, P., ... & Ippolito, G.** (2020). SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Annals of Internal Medicine*.
65. **Chen, C., Gao, G., Xu, Y., et al** (2020). SARS-CoV-2–Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19. *Annals Internal Medicine*. doi:10.7326/M20-0991
66. **Kwon, S. Y., Kim, E. J., Jung, Y. S., et al** (2020). Post-donation COVID-19 identification in blood donors. *Vox Sanguinis*. doi:10.1111/vox.12925
67. **Corman, V., Landt, O., Kaiser, M et al** (2020). Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) by Real-Time RT-PCR. *Euro Surveill*, 25(3). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
68. **Han, H., Luo, Q., Mo, F., et al.** (2020). SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. *The Lancet. Infectious Diseases*. doi:10.1016/S1473-3099(20)30174-2
69. **Gao, H. X., Li, Y. N., Xu, Z. G., et al** (2020). Detection of serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies in 2019-novel coronavirus infected cases from different stages. *Chin Med J (Engl)*. doi:10.1097/CM9.0000000000000820
70. **Li, Z., Yi, Y., Luo, X., et al** (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARSCoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*, doi:10.1002/jmv.25727

71. **Lin, D., Liu, L., Zhang, M., et al** (2020). Evaluation of serological tests in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. *Medrxiv*. doi:10.1101/2020.03.27.20045153
72. **Chen T, Wu D, Chen H, et al** (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*; doi: 10.1136/bmj.m1091
73. **Gao Y, Li T, Han M, et al** (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*; doi: 10.1002/jmv.25770
74. **Cai Q, Huang D, Yu H, et al** (2020). Characteristics of liver tests in COVID-19 patients. *J Hepatol*; doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
75. **Guan GW, Gao L, Wang JW, et al** (2020). Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. *Zhonghua Gan Zang Bing ZaZhi* ;28(2): E002. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.002.
76. **Luo X, Zhou W, Xiaojie Y et al** (2020). Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *medRxiv*, doi: 10.1101/2020.03.21.20040360
77. **Lippi G, Plebani M** (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a metaanalysis. *Clin Chim Acta*, 505:190- 191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004
78. **McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al** (2020). Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndromelike disease. *Autoimmun Rev*, doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
79. **Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al** (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-1034

80. **Li X, Xu S, Yu M, et al** (2020). Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*, doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
81. **Lippi G, Plebani M** (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med (CCLM)*, doi: 10.1515/cclm-2020-0198.
82. **Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, et al** (2020). Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
83. **Fan BE, Chong VC, Chan SS, et al** (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020; doi: 10.1002/ajh.25774.
84. **Liu BC, Gao J, Li Q** (2009). Albumin caused the increasing production of angiotensin II due to the dysregulation of ACE/ACE2 expression in HK2 cells. *Clin Chim Acta*, 403(1-2):23-30.
85. **Han H, Xie L, Liu R, et al** (2020). Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol*, doi:10.1002/jmv.25809
86. **Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F** (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a metaanalysis. *Prog Cardiovasc Dis*, doi:10.1016/j.pcad.2020.03.001
87. **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*, doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

88. **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):1054-1062.
89. **Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, et al** (2020). Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am coll Radiol*, Apr;17(4):447-451.doi: 10.1016/j.jacr.2020.02.008
90. **Interim Infection Prevention and Control Recommendations** (2020) Centers for Disease Control and Prevention: Coronavirus Disease 2019 (COVID19).<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/infectioncontrol/controlrecommendations.html#adhere>. Updated April 1, 2020. Accessed April 18
91. **Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al** (2020). The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*, Apr 7:201365. doi: 10.1148/radiol.2020201365.
92. **Rotzinger D. C, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, et al** (2020) Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thrombosis Research*, 190:58–59.
93. **Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al** (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic *J Ultrasound Med*, Mar 20. doi: 10.1002/jum.15284. Online ahead of print.PMID:32198775.
94. **Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, et al** (2020). Can Lung US Help Critical Care Clinicians in the Early Diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*, Mar 13;200847. doi:10.1148/radiol.2020200847
95. **Ng M, Lee E, Yang J et al** (2020) . Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, Feb 13 <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200034>

96. **Rodrigues, J.C.L. et al** (2020). An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol*, May;75(5):323-325.
97. **Wen Z, Chi Y, Zhang L, et al** (2020). Coronavirus Disease 2019: Initial Detection on Chest CT in a Retrospective Multicenter Study of 103 Chinese Subjects. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, Apr6, <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200092>.
98. **Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al** (2020). Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging*
99. **Fang Y, Zhang H, Xie J, et al** (2020). Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RTPCR. *Radiology*, Feb 19:200432. doi: 10.1148/radiol.2020200432
100. **Chung M, Bernheim A, Mei X, et al** (2020). CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 295:202-207.
101. **Kong W, Agarwal P** (2020). Chest Imaging Appearance of COVID19 Infection. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, Feb 13 2020<https://doi.org/10.1148/ryct.2020200028>.
102. **Bernheim A, Mei X, Huang M, et al** (2020). Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*, Apr;295(1):202-207
103. **Pan F, Ye T, Sun P, et al** (2020). Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*, Feb 13;200370. doi:10.1148/radiol.2020200370.

104. **Zhao D, Yao F, Wang L et al.** A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clinical Infectious Diseases*, 2020.
105. **Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al** (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*; 395:514.
106. **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al** (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. Feb 28;NEJMoa2002032. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
107. **Song, Joon-Young, et al.** (2020). Covid-19 in South Korea—challenges of subclinical manifestations. *New England Journal of Medicine* 382.19 (2020): 1858-1859.
108. **Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M** (2020). Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. Mar 13. doi: 10.1001/jama.2020.4031.
109. **KCDC. Updates on COVID-19 in Korea.** March 14, 2020. <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030> (Accessed on March 14, 2020).
110. **CDC COVID-19 Response Team** (2020). Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.
111. **Centers for Disease Control and Prevention** (2020). People who are at higher risk for severe illness <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extraprecautions/people-at-higherrisk.html> (Accessed on April 01,2020).

112. **Wu C, Chen X, Cai Y, et al** (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* Mar 13;e200994. doi:10.1001/jamainternmed.2020.099
113. **Onder G, Rezza G, Brusaferro S** (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, Mar 23. doi:10.1001/jama.2020.4683
114. **Liu Y, Yan LM, Wan L, et al** (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* Mar 19;S1473-3099(20)30232-2. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2
115. **Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D** (2020). Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med.* Apr 13. doi:10.1056/NEJMc2009316.
116. **Wang Y, Liu Y, Liu L, et al** (2020). Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *J Infect Dis*, 17 March jiaa119, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119>
117. **Hu Z, Song C, Xu C, et al** (2020). Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*, Mar 4. doi:10.1007/s11427-020-1661-4.
118. **Jin X, Lian JS, Hu JH, et al** (2020). Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, Mar 24;gutjnl-2020-320926. doi:10.1136/gutjnl-2020-320926
119. **Huang C, Wang Y, Li X, et al** (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*; 395:497

120. **Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al** (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*, Mar 26;ciaa330. doi: 10.1093/cid/ciaa330.
121. **Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al** (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, Apr 3;S0016-5085(20)30448-0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
122. **Recalcati S** (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, Mar 26. doi: 10.1111/jdv.16387.
123. **Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R** (2020). A Dermatologic Manifestation of COVID-19: Transient Livedo Reticularis. *J Am Acad Dermatol*, Apr 10;S0190-9622(20)30558-2. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.018
124. **Jimenez-Cauhe, J., Ortega-Quijano, D., de Perosanz-Lobo, D., Burgos-Blasco, P., Vañó-Galván, S., Fernandez-Guarino, M., & Fernandez-Nieto, D.** (2020). Enanthem in Patients With COVID-19 and Skin Rash. *JAMA dermatology*.
125. **Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al** (2020). Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, Ap 2;ciaa243. doi:10.1093/cid/ciaa243
126. **Arentz M, Yim E, Klaff L, et al** (2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*, Mar 19;e204326. doi:10.1001/jama.2020.4326.
127. **Xie Y, Wang X, Yang P, et al** (2020). COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiology:Cardiothoracic Imaging*. Mar 16 2020<https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067>

128. **Connors JM, Levy JH.** (2020) COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020 Apr 27. pii: blood.2020006000. doi:10.1182/blood.2020006000.
129. **World Health Organization Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 24 February 2020.** <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---24-february-2020> (Accessed on February 26, 2020).
130. **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.
131. **Wang D, Hu B, Hu C et al.** (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* doi:10.1001/jama.2020.1585
132. **Zhu, J., Ji, P., Pang, J., et al.** (2020). Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a metaanalysis. *J Med Virol.* doi:10.1002/jmv.25884
133. **Chen N, Zhou M, Dong X et al.** (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507-513.doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
134. **Yang, W., Cao, Q., Qin, L., et al** (2020). Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19):A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect*, 80(4), 388-393. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.016

135. **Xu Z, Shi L, Wang Y** (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome (vol 8, pg 420,2020). *Lancet Resp Med*, 8(4), E26-E26. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000522760200015
136. **Menter, Thomas, et al.** Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 77.2 (2020): 198-209.)
137. **Tian S, Hu N, Lou J, et al.** (2020). Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect*, 80(4), 401-406. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.018
138. **Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al.** (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
139. **British Thoracic Society Advice for Managing Interstitial Lung Disease Patients during COVID-19 pandemic.** 23/3/2020. <https://www.britthoracic.org.uk/media/455101/btsmanagement-advice-for-ildpatients-v10-23-march-2020.pdf>
140. **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.
141. **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
142. WHO. (2020) **Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance.** (accessed February 5, 2020) [https://www.who.int/internalpublicationsdetail/clinicalmanagement-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novelcoronavirus-\(ncov\)-infection-issuspected](https://www.who.int/internalpublicationsdetail/clinicalmanagement-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novelcoronavirus-(ncov)-infection-issuspected)
143. **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)

144. **Rossi A.** (2008). Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clinics*, 18(1):149-161.
145. **Lillicrap, D.** (2020). Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019- nCoV pneumonia. 18 (February), 786–787. <https://doi.org/10.1111/jth.14781>
146. **Sack MN** (2020). The enigma of anti-inflammatory therapy for the management of heart failure. *Cardiovasc Res*, 116:6-8.
147. **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.
148. **Yang J, Zheng Y, Gou X et al** (2020). Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and metaanalysis. *Int J Infect Dis*, Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3.
149. **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 Cardiol*, Epub ahead of print.
150. **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
151. **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.
152. **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.

153. **Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G et al** (2020). Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* Published online March 27, 2020
154. **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-frontlines>.
155. **Aktoz M, Altay H, Aslanger E et al** (2020). Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşma Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler. *Türk Kardiyol Dern.Ars.*;48 Suppl 1:1-48.
156. **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
157. **Aretz HT** (1987). Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol*,18:619-624.
158. **Tavazzi, Guido, et al.** Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European journal of heart failure*, 2020.
159. **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.
160. **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
161. **Buzon J, Roignot O, Lemoine S** (2015). Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. *Intern Med*, 54:2017-9.
162. **Libby P, Simon DI** (2001). Inflammation and thrombosis: The clot thickens. *Circulation*,103:1718-1720.

163. **Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV et al** (2007). Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J*, 28:1205-1210.
164. **Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA et al** (2018). Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*,378(4):345-353.
165. **Vardeny O, Solomon SD** (2017). Influenza vaccination: a one-shot deal to reduce cardiovascular events. *Eur Heart J*, 38(5):334-337
166. **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.
167. **Wong CK, Lam CW, Wu AK** (2004). Plasma inflammatory cytokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*, 136:95-103.
168. **Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A et al** (2008). Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res*, 133:13-9.
169. **Chen CY, Wang FL, Lin CC** (2006). Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*, 44:173-175.
170. **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.
171. **Huang BH, Wu CH, Hsia CP et al** (2007). Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30:1579-1582
172. **Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR et al** (2017). Azithromycin causes a novel proarrhythmic syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*,10e003560.

173. **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.
174. **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.
175. **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.
176. **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
177. **Mueck W, Kubitza 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.
178. **Zheng YY, Ma YT, Zhang JY et al** (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, Mar 5.doi:10.1038/s41569-020-03605.
179. **Imai Y, Kuba K, Rao S et al** (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*,436:112-6.
180. **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
181. **Hung IF, Cheng VC, Wu AK et al**. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10: 1550- 1557
182. **Leung WK, To KF, Chan PK et al**. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003; 125: 1011- 101
183. **Zhou J, Li C, Zhao G et al**. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Sci. Adv.* 2017; 3: eaao4966

184. **Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al.** First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-936.
185. **Wang J, Zhao S, Liu M, et al.** ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020545v1.full.pdf>.
186. **Tian Y.et. al.** (2020) Gastrointestinal Features in COVID-19 And The Possibility Of Faecal Transmission. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2020; 51: Issue
187. **Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H.** xiao of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020
188. **Lu X, Zhang L, Du H et al.**(2020) SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 2020
189. **Liu Q, Wang R., Qu G et al.** (2020). Macroscopic autopsy findings in a patient with COVID-19. *J Forensic Med.* 2020; 36: 1- 3.
190. **Guidance on coronavirus disease 2019** (COVID-19), National Health Commission of the People's Republic of China. China (Vision 7). <http://en.nhc.gov.cn/>
191. **Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X.** (2020). Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020.
192. **Tang A, Tong ZD, Wang HL et al** (2020). Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26
193. **Zhang W, Du RH, Li B et al.** (2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. **Emerg. Microbes. Infect.** 2020; 9: 386- 389.
194. **Xu Y, Li X, Zhu B et al.** (2020). Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 2020

195. **Yang Z, Li G, Dai X, Liu G, Li G, Jie Y.** (2020). Three cases of novel coronavirus pneumonia with viral nucleic acids still positive in stool after throat swab detection turned negative. *Chin J Dig.* 2020; 40: E002- E002
196. **Ling Y, Xu SB, Lin YX. et al.** (2020). Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl).* 2020. Published online Feb 28.
197. **Ong SWX, Tan YK, Chia PY. et al.** (2020). Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA.* 2020. Published online Mar 4
198. **Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D. et al.** (2020). Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *medRxiv.* 2020. Post online Mar 13.
199. **Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR** (2020). . Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:106024.
200. **Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V.** (2020). The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020;97(5):824-8.
201. **Zhang YM, Zhang H.** (2020). Genetic roadmap for kidney involvement of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;CJN.04370420.
202. **Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG.** (2020). Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1114-6.
203. **Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A.** (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview. *Clin Imaging.* 2020;66:35–41
204. **Su H, Yang M, Wan C, et al** (2020). Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020:S0085-2538(20)30369-0.

205. **Cheng Y, Luo R, Wang K, et al.** (2020). Kidney disease is associated with inhospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38
206. **Anti-2019-nCoV volunteers; Li Z, Wu M, Guo J, et al.** (2020). Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCov patients. [erişim 12 Haziran 2020]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v2>.
207. **Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al.** (2020). Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020:S0085-2538(20)30532-9.
208. **Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al.** (2020); on behalf of the Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC). Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19. [erişim 12 Haziran 2020]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20090944v1>.
209. **Adapa S, Aeddula NR, Konala VM, et al.** (2020); COVID-19 and renal failure: challenges in the delivery of renal replacement therapy. *J Clin Med Res.* 2020;12(5):276-85
210. **Xue X , Mi Z, Wang Z, Pang Z, LiuH , Zhang F** (2020); High Expression of ACE2 on the Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS CoV-2 *J Invest Dermatol .* 2020 May 23; S0022-202X(20) 31602-X.doi: 10.1016/j. jid. 2020.05.087.
211. **Lei, Chunliang, et al.** (2020); Factors associated with clinical outcomes in patients with Coronavirus Disease 2019 in Guangzhou, China. *Journal of Clinical Virology*, 2020, 104661.
212. **Galvan Casas C, Catala A, Carretero Hernandez G, et al.** (2020); Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Br J Dermatol.* 2020;10.1111/bjd.19163. doi:10.1111/bjd.19163

213. **Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn** (2020); Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 24. pii: S0190-9622 (20) 30710-6. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.094.
214. **BERNA, Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK, et al.** (2020); COVID-19 ,türk tabipler birliği bursa tabipler odası multidisipliner kılavuz https://www.ttb.org.tr/kollar/userfiles/files/bto_covid_19_kitap.pdf
215. **Porter DL, Maloney DG.** (2020). Cytokine release syndrome (CRS). [https:// www. uptodate.com/contents/ cytokine-releasesyndrome-crs](https://www.uptodate.com/contents/cytokine-releasesyndrome-crs) Apr 06.
216. **Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al.** (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 76(1); 16-32.
217. **WoConti P, Ronconi G, Caraffa A, et al.** (2020). Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J of Bio Reg and Homeo Agents*, 14;34(2).
218. **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
219. **Carter SJ, Tattersall RS, Ramannan AV.** (2019). Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology*, 58(1); 5-17
220. **Su H, Lei CT, Zhang C.** (2017). Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: an update. *Frontiers in Immunology*, 8, 405.
221. **Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al.** (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochemical journal*, 374(1); 1-20.

222. **Taniguchi K, Wu LW, Grivennikov SI, et al.**(2015). A gp130–Src–YAP module links inflammation to epithelial regeneration. *Nature*, 519(7541); 57-62.
223. **Yamada O, Ozaki K, Akiyama M, et al.**(2012). JAK–STAT and JAK– PI3K–mTORC1 pathways regulate telomerase transcriptionally and posttranslationally in ATL cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 11(5); 1112-1121.
224. **Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR**(2018). Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nature Rev Clin Oncology*,15(4); 234
225. **Baskar S, Klein AL, Zeft A** (2016). The use of IL-1 receptor antagonist (anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis: a narrative review. *Cardiology Research and Practice*, doi: 10.1155/2016 /7840724
226. **Zeft AS, Spalding SJ** (2012). Autoinflammatory syndromes: fever is not always a sign of infection. *Cleve Clin J Med*, 79(8);569-81.
227. **Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al.** (2020) An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 May 13 doi: 10.1016/S0140- 6736 (20)31103-X
228. **Russell M Viner, Elizabeth Whittaker.** (2020) Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic *Lancet*. 2020 May 13 doi: 10.1016/S0140-6736 (20)31129-6
229. **Teresa R. Hennon, Michelle D. Penque,et al.** (2020). COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23 : 101232. doi:10.1016/j.ppedcard.2020.101232
230. **Suowen Xu, Mingwu Chen, Jianping Weng** (2020). COVID-19 and Kawasaki disease in children *Pharmacol Res*. 2020 Sep; 159: 104951. Published online 2020 May 25. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104951

231. **Levi M, van der Poll T** (2017). Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*, 149; 38-44
232. **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.
233. **Gupta N, Zhao YY, Evans CE** (2019). The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis research*. 181;77-83.
234. **Luo W, Yu H, Gou J, et al.** (2020). Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Pathology Pathobiology*, 2020020407.
235. **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.
236. **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.
237. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü " **Covid-19 Rehberi**" 2020. <https://khgmstokyonetimdb.saglik.gov.tr/TR,64503/halk-sagligi-genel-mudurlugu-covid-19-sars-cov2-enfeksiyonu-rehberi.html>
238. **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
239. **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 (SISSET). *Thrombosis Research*, 129(5); e177-e184.
240. **Iba T, Di Nisio M, Levy JH, et al.** (2017). New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ open*, 7(9); e017046.

241. **Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ** (2017). More than an anticoagulant: Do heparins have direct antiinflammatory effects. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(03); 437-444.
242. **Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al.** (2020). Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and Management of Patients with COVID-19 May1s 2020 <https://www.idsociety.org/>
243. **McGonagle, Dennis, et al.** (2020). Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology* (2020).
244. **Delabranche, Xavier, Julie Helms, and Ferhat Meziani.** (2017) Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Annals of intensive care* 7.1 (2017): 117.
245. **Henry BM, Lippia G, Plebani M.** (2020). Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0272/ cclm-2020-0272.xml. doi: 10.1515/cclm-2020- 0272.
246. **Somekh, I., Hanna, H. Y., Heller, E., Bibi, H., & Somekh, E.** (2020). Age-Dependent Sensory Impairment in COVID-19 Infection and its Correlation with ACE2 Expression. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(9), e270-e272