

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AĞIR PNÖMONİ İLE SEYREDEN COVID-19 VAKALARINDA DKK3
SEVİYELERİ İLE AKCİĞER FİBROZİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. AYSEL OĞUZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA,2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AĞIR PNÖMONİ İLE SEYREDEN COVID-19 VAKALARINDA DKK3
SEVİYELERİ İLE AKCİĞER FİBROZİSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. AYSEL OĞUZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DR.ÖĞR. ÜYESİ HİLAL AKAY ÇİZMECİOĞLU

KONYA,2022

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin her aşamasında yanımda olan, anlayışı ve mesleki tecrübeleri ile bana yol gösteren tez danışmanım olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hilal AKAY ÇİZMECİOĞLU'na, İç hastalıkları eğitim sürecim boyunca eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK başta olmak üzere değerli iç hastalıkları öğretim üyelerine ve uzmanlarına,

İlk günden beri itibaren bütün sıkıntılarımı paylaştığım, zor zamanlarımda yanımda olan her daim beni destekleyen başta Merve Çetin, Beyza Doğan, Ebru Altın, Emine Öztürk, Büşra Bülbül ve Aslı Yümer'e,

Birbirimizden uzak da olsak her daim yanımda hissettiğim, her zor anımda yanımda olan beraber güldüğümüz beraber ağladığımız canım dostlarım Sevde Akçay Usta'ya ve Gülcan Kaya'ya,

Eğitim hayatım boyunca her türlü fedakarlıkta bulunarak beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olan ve destek olan canım annem, babam ve canım kardeşime;

En içten dileklerle TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. AYSEL OĞUZ
ŞUBAT,2022

ÖZET

Ağır Pnömoni ile Seyreden COVID-19 Vakalarında DKK3 Seviyeleri ile Akciğer Fibrozisi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Dr. Aysel OĞUZ, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2022

Amaç: Günümüzün en önemli sağlık sorunu olan ve tüm dünyada milyonlarca kişiyi etkileyen COVID-19 aşısı ve tedavi çalışmaları devam ederken uzun dönem etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Uzun dönem sekelleri ülkeleri sağlık, sosyal ve ekonomik olarak etkilemesi beklenmektedir. Bu yüzden COVID-19 sonrası sekelleri erken tespit etmek için biyomarker arayışına girilmiştir.

Çalışmamızla ağır pnömoni ile seyreden COVID-19 vakalarında DKK3 (dickkopf ilişkili protein 3) seviyeleriyle uzun dönem sekellerinden en önemlilerinden biri olan pulmoner fibrozis arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Hastane'sinde 1 Ekim 2020 -31 Kasım 2021 tarihleri arasında COVID-19 servislerinde takip edilen 18-65 yaş arası polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif veya negatif olup akciğer tomografisi uyumlu, akciğer tomografisinde parankim tutulumu olan 60 COVID-19 hastası ve NEÜ Meram Tıp Fakültesi dahiliye ve yandal polikliniğe başvuran 18-65 yaş arası diyabet ve hipertansiyon dışında ek hastalığı olmayan, COVID-19 geçirmemiş 60 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubuna 6 ay sonra yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) çekildi. Akciğer fibrozisini ve DKK3 düzeyini etkileyecek astım, KOAH, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği ve altta yatan malignitesi olan hastalar dışlanmıştır. Hastaların sosyodemografik özellikleri, vital bulguları, biyokimya, hemogram, koagülasyon, hastanede kalış süreleri, yoğun bakım hikayesi, tomografi bulguları, verilen tedaviler ve radyolojik olarak CT-IS (Computered Tomography Involvement Score-BT tutulum skoru)'ye göre değerlendirilip kayıt altına alındı. Hasta grubu 6 ay sonra fibrozis açısından HRCT ile değerlendirildi. Hem hasta hem de kontrol grubunda serum DKK3 düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 56,50 (45,25-62,00) yıl, kontrol grubunun ise 56,00 (46,25-62,00) idi ($p=0,925$). Hastaların %41,70'i kadın, %58,30'i erkek, kontrol grubunun da hasta grubuyla aynıydı. Sağlık Bakanlığı'nın kılavuzuna göre hasta grubuna dahil edilenlerin 30'u hafif-orta pnömonili ve diğer 30 hasta ise ağır pnömonili gruba dahil edilmiştir. 60 hastanın 43'ünde fibrozis saptanmıştır. Ağır pnömonili hasta grubunda hafif-

orta pnömonili gruba göre kıyaslandığında DKK3 düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine fibrozis olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında DKK3 düzeyinde anlamlı farklılık saptanmadı. COVID-19 hastalarının DKK3 düzeyi median 1518 pg/mL, kontrol grubunda ise median 1104 pg/mL idi ve hastaların DKK3 seviyesi kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,001$). ROC analizinde 1340,50 veya üzerindeki DKK3 eşik değerlerin hastalık varlığını %63,3 sensivite ve %63,3 spesifite ile öngörebileceği gösterilmiştir.

Sonuç: COVID-19 hastalarında serum DKK3 düzeyleri yükselmektedir ve tanıda yol gösterici olabilir. Pnömoninin şiddetiyle ve fibrozis varlığıyla DKK3 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, DKK3, pulmoner fibrozis, pnömoni

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between DKK3 Levels and Lung Fibrosis in COVID-19 Cases with Severe Pneumonia

Dr. Aysel OĞUZ, Specialty Thesis, KONYA, 2022

Objective: While vaccine and treatment studies for COVID-19, which is today's most important health problem and affecting millions of people all over the world, continue, studies on its long-term effects continue. Long-term sequelae are expected to affect countries health, social and economic. Therefore, biomarkers have been searched for early detection of post-COVID-19 sequelae.

In our study, it was planned to investigate the relationship between DKK3 (dickkopf-related protein 3) levels and pulmonary fibrosis, one of the most important long-term sequelae, in COVID-19 cases with severe pneumonia.

Materials and methods: Between the ages of 18-65 years, who were followed up in the COVID-19 wards of Necmettin Erbakan University (NEU) Meram Medical Faculty Hospital between 1 October 2020 and 31 November 2021, the polymerase chain reaction (RT-PCR) test is positive or negative and the lung tomography is compatible, the lung A control group consisting of 60 COVID-19 patients with parenchymal involvement on tomography and 60 healthy volunteers aged 18-65 years who applied to NEU Meram Medical Faculty internal medicine and sub-branch, without any additional disease other than diabetes and hypertension, and who did not have COVID-19 were included. High resolution computed tomography (HRCT) was performed in the patient group 6 months later. Patients with asthma, COPD, chronic kidney disease, heart failure and underlying malignancy that would affect lung fibrosis and DKK3 levels were excluded. Sociodemographic characteristics of the patients, vital signs, biochemistry, hemogram, coagulation, length of hospital stay, intensive care history, tomography findings, treatments given and radiologically were evaluated and recorded according to CT-IS (Computered Tomography Involvement Score-CT involvement score). The patient group was evaluated for fibrosis with HRCT 6 months later. Serum DKK3 levels were evaluated in both the patient and the control group.

Results: The mean age of the patients included in the study was 56.50 (45.25-62.00) years, and the control group was 56.00 (46.25-62.00) years ($p=0.925$). 41.70% of the patients were female, 58.30% were male, and the control group was the same as the patient group. According to the

guidelines of the Ministry of Health, 30 of those included in the patient group were included in the group with mild-moderate pneumonia, and the other 30 patients were included in the group with severe pneumonia. Fibrosis was detected in 43 of 60 patients. There was no significant difference in DKK3 levels in the severe pneumonia group when compared to the mild-moderate pneumonia group. When the groups with and without fibrosis were compared, no significant difference was found in DKK3 level. The median DKK3 level of COVID-19 patients was 1518 pg/mL, and the median 1104 pg/mL in the control group, and the DKK3 level of the patients was significantly higher than the control group ($p < 0.001$). In the ROC analysis, it has been shown that DKK3 threshold values of 1340.50 or higher can predict the presence of disease with 63.3% sensitivity and 63.3% specificity.

Conclusion: Serum DKK3 levels are elevated in patients with COVID-19 and may guide the diagnosis. There was no significant difference between the severity of pneumonia and the presence of fibrosis and DKK3 levels.

Keywords: COVID-19, DKK3, pulmonary fibrosis, pneumonia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	IX
TABLolar LİSTESİ	XII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XIV
KISALTMALAR	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. CORONAVİRİDAE	3
2.1.1. Yapısı	3
2.1.2. Tarihçe	5
2.2. COVID-19	7
2.2.1. Epidemiyoloji	7
2.2.2. Bulaş Yolları	8
2.2.3. Patogenez	8
2.2.4. Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar	11
2.2.5. Prognoz.....	13
2.2.6. Laboratuvar Bulguları	14
2.2.7. Görüntüleme Bulguları	15
2.2.8. Tanı.....	18
2.2.9. Tedavi	19
2.2.9.1. Favipravir	19
2.2.9.2. Remdesivir	20
2.2.9.3. Lopinavir/Ritonavir (LPV/R)	21
2.2.9.4. Klorokin (CQ) /Hidroksiklorokin (HCQ)	21
2.2.9.5. Tocilizumab (TCZ)	22
2.2.9.6. Anakinra	23

2.2.9.7. Baricitinib	23
2.2.9.8. Kortikosteroidler	24
2.2.9.9. Heparin ve DMAH	24
2.2.9.10. Konvelesan Plazma Tedavisi ve IVIG	25
2.2.9.11. Bamlanivimab, Etesemivab, Casirivimab, İmdevimab Spesifik Antikorları	26
2.2.9.12. Mezenkimal Kök Hücreler	27
2.2.9.13. Molnupiravir	27
2.2.10. Aşılama.....	28
2.3. POST COVID SENDROM	28
2.4. MIS-A	31
2.5. DKK3	32
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	34
3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi	34
3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri	35
3.1.2. Dışlanma Kriterleri	35
3.2. Değerlendirilen Parametreler ve Tanı	36
3.2.1. Serum DKK3 düzeyi	36
3.2.2. COVID-19 RT-PCR	37
3.2.3. HRCT	37
3.3. İstatiksel analiz	37
3.4. Çıkar çatışması	38
4. BULGULAR	39
4.1. Araştırma Popülasyonu	39
4.2. Tomografi Tutulumuna göre değerlendirilmesi	47
4.3. Fibrozis varlığı açısından değerlendirilmesi	50
4.4. Serum DKK3 düzeyi	57

5.TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	74
7.KAYNAKLAR.....	75
8.EK 1 - ÖRNEK TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLERİ.....	87

TABLÖLAR

Tablo 4.1. Sosyodemografik Özelliklerin Tüm Hastalarda dağılımı ve Pnömoni Şiddetine Göre Karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.2. Vital Bulguların ve Semptomların Hastalardaki Dağılımı ve Pnömoni Şiddetine Göre Karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.3. Prognostik Faktörler ve Tomografi Bulgularının Hastalardaki Dağılımı ve Pnömoni Şiddetine Göre Karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.4. Tedavilerin Hastalardaki Dağılımı ve Pnömoni Şiddetine Göre Karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.5. Laboratuvar Ölçümlerinin Hastalardaki Dağılımı ve Pnömoni Şiddetine Göre Karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.6. Laboratuvar Ölçümlerinin İlk Tomografi Şiddetiyle İlişkisi ve Tomografi Tutulumuna Göre Dağılımı.....	49
Tablo 4.7. Sosyodemografik Özelliklerin Fibrozis Varlığına Göre Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.8. Vital Bulguların ve Semptomların Fibrozis Varlığına Göre Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.9. Prognostik Faktörler ve Tomografi Bulgularının Fibrozis Varlığına Göre Karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.10. Tedavilerin Hastalardaki Fibrozis Varlığına Göre Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.11. Laboratuvar Ölçümlerinin Fibrozis Varlığına Göre Karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.12. HCT İçin Önerilen Sınır Değerler.....	55
Tablo 4.13. Mg İçin Önerilen Sınır Değerler.....	55
Tablo 4.14. Fibrozis Skorlarının Tomografi Bulgularına ve YBÜ Yatış Durumuna Göre Dağılımı ile YBÜ Yatış Günü Arasındaki İlişki.....	56

Tablo 4.15. Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyet, Yaş ve DKK3 değerlerinin Dağılımı.....	57
Tablo 4.16. Covid-19 Pnömonisini Öngörmede DKK-3 Düzeyi İçin Önerilen Sınır Değerler	58
Tablo 4.17. Hastalardaki DKK3 değerlerinin Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılımı.....	59
Tablo 4.18. DKK3 ile Hasta Özellikleri Arasındaki İlişki.....	60
Tablo 4.19. DKK3 Ölçüm Değerlerinin GKS ve Semptomlara Göre Dağılımı.....	61
Tablo 4.20. DKK3 Değerinin Prognostik Faktörlere ve Tomografi Tutulumuna Göre Dağılımı.....	62
Tablo 4.21. DKK3 Değerinin Tedaviye Göre Dağılımı.....	63
Tablo 4.22. Hastalardaki DKK3 Değerleri ile Laboratuvar Ölçümleri Arasındaki İlişki.....	64

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Nidovirales takımının taksonomisi.....	3
Şekil 2.2. Coronavirüs virion yapısı.....	4
Şekil 2.3. COVID-19 zaman çizelgesi.....	6
Şekil 2.4. DSÖ tarafından bildirilen COVID-19 vakaları.....	8
Şekil 2.5. SARS-CoV-2 Replikasyon Döngüsü.....	9
Şekil 2.6. Şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında ARDS patogenezi.....	10
Şekil 2.7. COVID-19'un klinik bulguları.....	11
Şekil 2.8. COVID-19 klinik patolojisi, patogenezi ve laboratuvar özelliklerine genel bir bakış.....	15
Şekil 2.9. 79 yaşında kadın hasta buzlu cam opasiteleri.....	17
Şekil 2.10. Bangladeş'te yapılmış bir kohort çalışma. Uzun süreli COVID-19 semptomlarının yaygınlığı.....	29
Şekil 4.1. Kontrol Tomografi Bulgularının Pnömoni Şiddet Gruplarına Göre Dağılımı.....	44
Şekil 4.2. HCT Düzeyi Sınır Değerlerinin ROC Eğrisi.....	55
Şekil 4.3. Mg Düzeyi Sınır Değerlerinin ROC Eğrisi.....	56
Şekil 4.4. Hasta ve Kontrol Grubunda DKK3 Dağılımı.....	57
Şekil 4.5. DKK3 Değerlerinin ROC Analizi.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

2019-nCoV	2019 Yeni Koronavirüs
ACE-2	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2
ALI	Akut Akciğer Hasarı
ALT	Alanin Aminotransferaz
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ASK1-JNK/p38	Apopitoz sinyal düzenleyici kinaz 1-c-Jun N-terminal kinaz/p38
AST	Aspartat Aminotransferaz
BCO	Buzlu Cam Opasiteleri
BMI	Body Mass İndex
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CARS	Kompansatuar Anti-inflamatuar Yanıt Sendromu
CCL2	Monosit Kemoatraktan Protein
CK	Kreatin Kinaz
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019
CoV s.....	Koronavirüsler
CT-IS	Computered Tomography Involvement Score
CQ	Klorokin
CRP	C-Reaktif Protein
DG	Direk Grafi
DIC	Disemine İnvasküler Koagülasyon
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DKK	Dickkopf İlişkili Protein
DKK3	Dickkopf İlişkili Protein 3
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
E	Envelope, Zarf Protein
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GVHD	Graft-Versus-Host Diseases
HCQ	Hidroksiklorokin
HIF1-α	Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1-alfa
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HRCT	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
HT	Hipertansiyon
IF	İnterferon
IL	İnterlökin
INR	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KAH	Koroner Arter Hastalığı
kDA	Kilodalton
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Krm 1 /2	Kremen 1/2
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
Lrp 5/6	Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 5/6
M	Membran Proteini
MAS	Makrofaj Aktivasyon Sendromu

Max	Maksimum
MCV	Mean Corpuscular Volume
MERS-CoV	Ortadoğu Solunum Yolu Sendromu ile İlişkili Koronavirüs
MIS-A	Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults
MODS	Multiorgan Disfonksiyonu Sendromu
N	Nükleokapsid Protein
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NO	Nitrik Oksit
OR	Odds Ratio (Tahmini Rölatif Risk)
OSF	Oral Submukoz Fibrozis
PCO₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PML	Polimorfonükleer lökosit
RA	Romatoid Artrit
RdRp	RNA bağımlı RNA polimeraz
REIC	Ölümsüzleştirilmiş Hücrelerde Azaltılmış İfade
RNA	Ribo Nükleik Asit
R₀	Bulaştırma Katsayısı
RPD	Reseptör Bağlanma Alanı
RT-PCR	Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
S	Spike Protein
SARS	Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu
SARS-CoV	Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ile İlişkili Koronavirüs
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu ile İlişkili Koronavirüs-2
sHLH	Sekonder Hemofagositik Lenfohistiyositoz
SIC	Sepsis İlişkili Koagülopati
SIRS	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
SpO₂	Oksijen Satürasyonu
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TMPRSS-2	Transmembran Serin Proteaz-2
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör- α
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
UC-MSC	Göbek Kordonunda elde edilen Mezenkimal Kök Hücreler
VEGF-A	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A
VKG	Venöz Kan Gazı
VTE	Venöz Tromboemboli
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyayı sosyal, ekonomik ve birçok alanda etkisi altına alan ve son 10 yılın en büyük salgını olan COVID-19 hastalığından sorumlu yeni SARS-CoV-2 (2019 nCoV) koronavirüsü ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde Huanan deniz mahsülleri pazarında nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarının tespit edilmesiyle rapor edilmiştir. Virüsün birçok ülkeye yayılması üzerine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edildi.¹ 25 Şubat 2022 DSÖ verilerine göre yaklaşık 430 milyon vaka tespit edilmiş olup 6 milyon kişi hayatını kaybetmiştir. 20 Şubat itibariyle de 10 milyon kişi aşılanmıştır.²

COVID-19 klinik belirtileri asemptomatik olabileceği gibi öksürük, nefes darlığı, ateş, miyalji gibi hafif semptomlardan akut solunum yetmezliğine, non-invazif ve invazif mekanik ventilatör ihtiyacına sebep olacak çoklu organ disfonksiyon sendromuna (MODS) kadar ağır semptomlarla seyrebilmektedir. ³ Bu klinik çeşitlilik hastanın immün durumu, yaş, obezite, komorbiditesine, cinsiyetine bağlı değişkenlik göstermektedir.⁴

COVID-19 ile mücadelede önleyici yaklaşımlar ve aşılama çalışmaları devam ederken uzun dönem etkileri de araştırılmaya başlanmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra mikrobiyolojik normalleşmeye dönen hastalarda yapılan çalışmalarda bazı hastalarda özellikle solunum sistemi başta olmak üzere sekeller tespit edildiğinden, COVID-19'dan iyileşme, dünya üzerinde artan bir endişeye sebep olmaktadır; aslında, çoğu hasta birkaç hafta içinde tamamen iyileşse de, hastalığın hafif versiyonlarına sahip olanlar da dahil olmak üzere bazı hastalar, ilk iyileşmelerinden sonra, COVID-19'un veya post-COVID sendromunun "uzun yol" semptomları olarak adlandırılan semptomları yaşamaya devam etmektedir.⁵

COVID-19'un uzun dönem komplikasyonları az bilinmekle beraber 2003 yılında olan akut solunum sendromu (SARS) ve 2012 yılında Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) pnömonilerinin klinik ve görüntülemeleriyle COVID-19 pnömonisi çok benzer özellikler göstermekle beraber hastalığın ilerleme riskinin de benzer olabileceğini düşündürmektedir.⁶ SARS-CoV ve MERS-CoV sonrası takip edilen hastalarda, hayatta kalanların %25 ila %35'inin pulmoner fonksiyonlarda kalıcı anormallikler ve görüntülemelerde pulmoner fibrozis ile uyumlu değişiklikler yaşadığını göstermektedir.^{7,8}

COVID-19'daki bu pulmoner fibrozis patogenezi hem viral hem de immün aracılı mekanizmalar ile olan akciğer hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Viral enfeksiyonlarda immün yanıtta sitokinlerin önemli rolü olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Ancak aşırı

inflamatuar yanıt gelişirse doku ve organ hasarına neden olur. Çoğu şiddetli COVID-19 hastası, muhtemelen "sitokin fırtınası" olarak adlandırılan bir makrofaj aktivasyon sendromuna (MAS) bağlı pnömoni ve hiperinflamasyon geliştirir. Bu sitokin fırtınası artmış IL-1B, IL-2, IL-6, IL-17, IL-8, TNF ve monosit kemoatraktan protein (CCL2) ile bağlantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İnflamatuar yanıtla bağlantılı olarak akciğer fibrozisi, patolojinin ilerlemesi ile ilgili ikincil bir olay olarak ortaya çıkar.⁹ Sitokinlerin yanında pulmoner fibroze dolaylı yoldan da olsa WNT sinyal yolunun da katıldığı gösterilmiştir.^{10,11} Choi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SARS-CoV-2 ARDS hastalarında Wnt5a düzeylerinin ölçümü kötü prognoz için iyi bir gösterge olabilirken, Wnt11 düzeyleri hastalıktan iyileşmeyi tespit etmede iyi bir gösterge olduğu saptanmıştır.¹²

Gözlemsel çalışmalarda, bazı SARS-CoV'den hayatta kalanların, takipte bozulmuş egzersiz toleransı ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkili fibrotik pulmoner yeniden modelleme, kısıtlayıcı akciğer anormallikleri geliştirdiği bilinmektedir.^{7,8}Bu nedenle erken dönemde sekel riski açısından değerlendirmek için biyomarker arayışına girilmiştir.

Wnt/ β -katenin yolunun modölatörü olan dickkopf (DKK) ailesinin üyeleri, DKK1 ve -2, WNT sinyalinin inhibisyonu ve organ fibrozisi ile ilişkilendirilmiştir. DKK3 ise Wnt sinyali ile ilişkisi net anlaşılamamıştır.¹³ Bazı yayınlar DKK3'ün Wnt sinyalini inhibe ettiğini iddia ederken, bazı yayınlar ise farklı mekanizmalara bağlı olarak DKK3'ün Wnt sinyalini güçlendirdiğini belirtir.^{14,15} İnsan glia hücrelerinde yapılan bir çalışmada DKK3'ün MIO-M1 ve HEK293 hücrelerinde Wnt sinyalini güçlendirdiği tespit edilmiş olup başka bir çalışmada ise osteokarsinoma Saos-2 hücrelerinde Wnt sinyalini inhibe ettiği saptanmıştır.²²⁶

Federico ve ark yaptığı çalışmada DKK3'ün tübüler epitelde Wnt/ β -katenin yolunu aktive ederek renal atrofi ve interstisyel fibrozis gelişimini desteklediği gözlenmiştir.¹⁶ DKK3'ün pulmoner fibroblastlar üzerindeki etkileri net bilinmemektedir. Bu alışmamızda ağır pnömoni ile seyreden COVID -19 vakalarında DKK3 seviyeleri ile akciğer fibrozisi arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

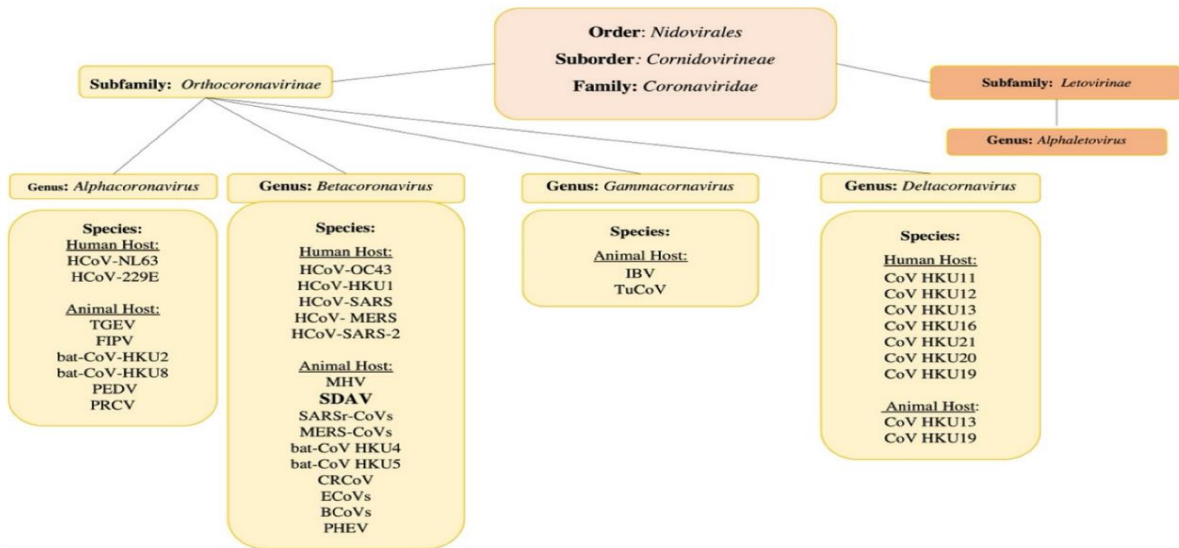
2.GENEL BİLGİLER

2.1. CORONAVİRİDAE

2.1.1.Yapısı

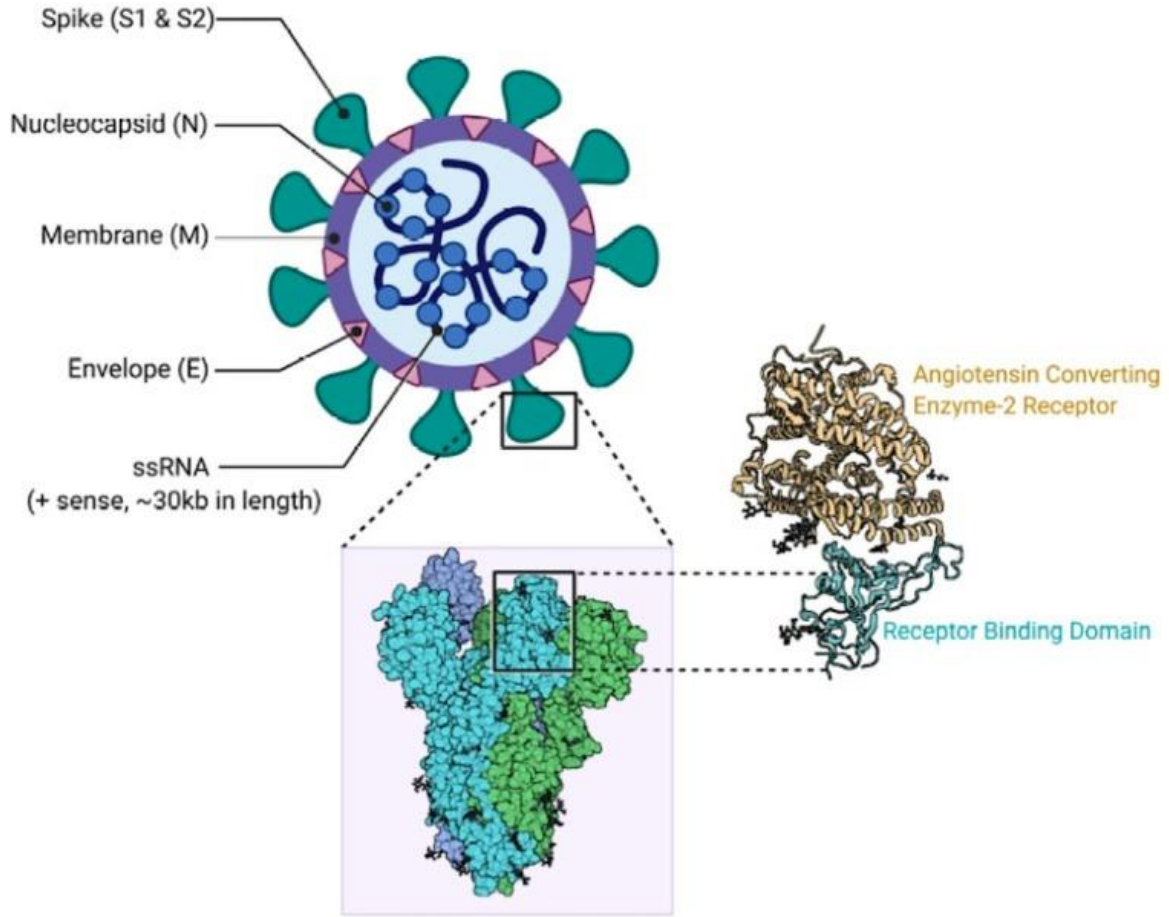
Coronavirüsler (CoV'ler), 30-32 kb'lik bilinen en büyük pozitif tek sarmallı RNA genomuna sahip insan ve hayvan patojeni olan zarflı bir virüs grubudur.¹⁷

CoV'ler, yuva anlamına gelen Nidovirales takımının dört üyesinden biri olan Coronaviridae ailesine içinde Coronavirinae alt ailesi içinde bulunmaktadır. Coronavirinae ailesi genetik ve antijenik kriterlere göre α -(alfa), β -(beta), γ -(gamma) ve δ -(delta) koronavirüslerini içeren dört cinse ayrılmıştır. Bunlar arasında α - ve β - CoV'ler memelileri, γ - koronavirüsleri kuş türlerini ve δ -koronavirüsleri birkaç ötücü kuş türünü enfekte eder.¹⁸ 2019'dan önce, insanları enfekte ettiği ve solunum yolu hastalıklarına neden olduğu bilinen yalnızca altı CoV vardır, SARS-CoV-2 ile bu sayı yedi olmuştur. Alfakoronavirüsler arasında insan koronavirüsü NL63 (HCoV-NL63), domuz kaynaklı gastroenterit koronavirüsü (TGEV), PEDV ve domuz solunum yolu koronavirüsü (PRCV), insan koronavirüs 229E (HCoV-229E) bulunur. Betakoronavirüsler arasında insanı enfekte eden türler SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-HKU1 ve insan koronavirüsü OC43 (HCoV-OC43), hayvanları enfekte eden türler ise yarasa koronavirüsü (HKU4), fare hepatit koronavirüsü (MHV), sığır koronavirüsü (BCoV) bulunur.¹⁹ Betakoronavirüs ailesinin sarbecovirus alt cinsine son katılan üyesi SARS-CoV-2 olmuştur. MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 virüsü, HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43 türlerine göre birbirine daha çok benzemektedir.



Şekil 2.1. Nidovirales takımının taksonomisi²⁰

Dış yüzeylerinde 20 nm uzunluğunda taç şeklinde çıkıntı olması sebebiyle “corona” olarak adlandırılan koronavirüs (CoV) (taçlı virüs) dört ana yapısal proteinden oluşur: Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteini.²¹ Reseptör olarak sialik asit kalıntılarını kullanan HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 bu yapısal proteinler dışında hemagglutinin esteraz (HE) proteinini kodlayan beşinci bir gen içerir.



Şekil 2.2 Coronavirüs virion yapısı.²²

Bazı CoV'ler tam bulaşıcı bir virion oluşturmak için bu dört yapının hepsine ihtiyaç duymaz ve bazı yapısal proteinlerinden vazgeçebilir.^{23,24} N proteini, nükleokapsidi oluşturan ve viral RNA'ya tespih tanesi gibi bağlanan temel yapıdır. Konağın viral enfeksiyona hücrel tepkisinde rol oynar.²⁵ N proteininin bölümlerini tanıyan sitotoksik T lenfositleri tespit edilmiştir.²⁶

S proteini, dikensi çıkıntılar oluşturarak koronavirüsün tipik taç kısımlarını meydana getirir ve konağın hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanmada görev alırlar. Spike proteini 2 alt birimden oluşur, S1 alt birimiyle reseptör bağlanma alanı (RBD) konakçıya

bağlanır, ardından S2 ile hücre içine girmek için hücre zarıyla birleşir.²⁷ MERS-CoV'un S proteini dipeptidil peptidaz 4 reseptörünü tanır. Oysa SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin viral S proteini ACE2 reseptörünü tanır. Bu da CoV türleri arasında konakçı giriş mekanizmalarında farklılık olduğunu göstermektedir.²⁸ Sitotoksik T lenfositleri ve antikor oluşumunu uyaran antijenler etkilerini S proteini üzerinden gerçekleştirmektedir.

Hücre zarı ile birleşmede önemli rol oynayan Zar (M) proteini, zarın dış kısmında çıkıntı yapar ve zarın etrafında üç kez döner. Zarın iç kısmında uzun bir C terminali bırakan kısa bir N-terminal alanına sahiptir.²⁹

Yapısal proteinler arasında en küçüğü olan E proteini, virüsün yoğun olduğu hücrelerde fazla miktarda saptanmıştır. Virüsün özellikle zar proteini ve nükleokapsid gibi yapısal proteinlerinin doğru bir şekilde birleştirilmesinde ve salıverilmesinde gerekli olduğu tespit edilmiş olmasına rağmen başka bir görevi olup olmadığı bilinmemektedir.³⁰

Hemaglutinin-esteraz glikoproteini (HE) sadece betakoronavirüs ailesinden HCoV-OC43 ve HKU1'de bulunmaktadır. Virüsün, konağın hücre membranına ilk tutunmasında görev aldığı düşünülmektedir. HE proteini hemaglutinin bölümüyle, konakçı hücre membranındaki nöraminik asit içeren reseptörlere bağlanır.³¹

Bu yapısal proteinler koronavirüs ailesi içindeki türler arasında benzerlikler göstermektedir. SARS-CoV-2 virüsü de yine aynı aileden olan SARS-CoV ve MERS-CoV ile birbirine benzemektedir. 29903 nükleotitten oluşan SARS-CoV-2 genomu, SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile SARS-CoV virüsünden daha az olmak üzere yaklaşık olarak %50 nükleotid benzerliği göstermektedir.³² Bu nükleotid benzerliği yanında enzimler ve yapısal proteinler açısından değerlendirildiğinde > %90 dizi benzerliği saptanmıştır. SARS-CoV-2 virüsünün seyri net olmamakla beraber bu dizi benzerliği SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarındaki tedavilerin COVID-19 tedavisinde yönlendirici olabileceğini düşündürmektedir.³³

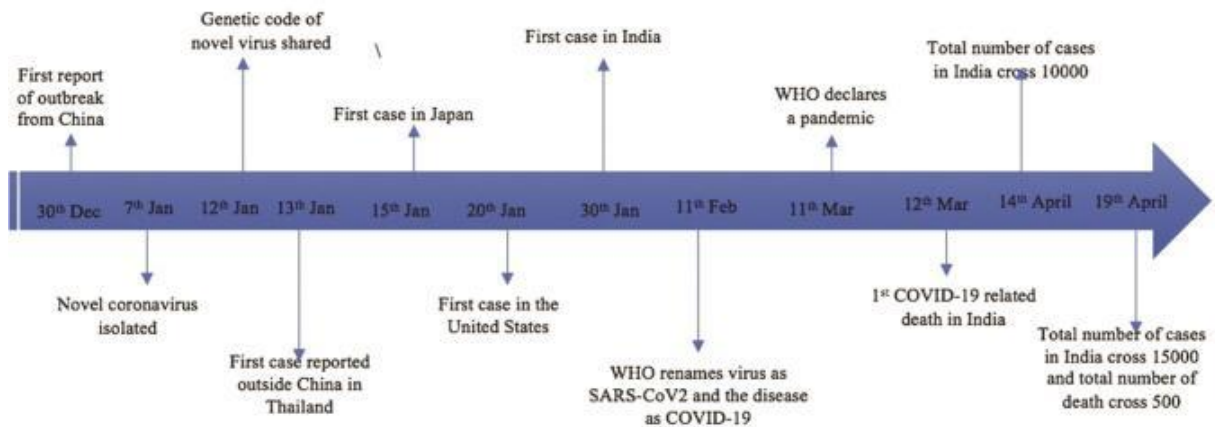
2.1.2. Tarihçe

İlk koronavirüs 1937'de Beaudette & Hudson tarafından bildirilen ve ilk başta tavuklarda solunum sisteminde hasara yol açtığı gösterilmiş olup daha sonra nefropatojenik suşları da tespit edilen bir virüs olan enfeksiyöz bronşit virüsü (IBV)'dür.1960'a kadar koronavirüsün insanlar için zararsız olduğu düşünülmüştür. 1965'de bir elektron mikroskopisi ile değerlendirildiğinde enfeksiyöz bronşit virüsüne benzeyen ve üst solunum yolu

enfeksiyonlarına benzer semptomlara yol açan hayvan koronavirüsünden sonra tespit edilen ilk insan koronavirüsü (B814) Tyrrell & Bynoe tarafından tanımlanmıştır.³⁴

2000 yılların başında Çin'de ölümcül bir pnömoni olarak başlayan ve kısa sürede tüm dünyaya yayılım gösteren SARS-CoV'un ilk çıkış noktası Shenzen kentindeki canlı hayvan pazarıydı.³⁵ Hayvanlardan insanlara ilk bulaşın bu pazardan olduğu tahmin edilmektedir.³⁶ SARS salgını yaklaşık 1 yıl içinde kontrol altına alınmış olup 774 ölüm ve 8096 vakayla sonuçlanmıştır. Bu salgından tam 10 yıl sonra 2012 yılında Suudi Arabistan'da tespit edilen ve yine SARS-CoV'daki gibi pnömonilerle seyreden MERS-CoV da tüm dünyaya yayılıp binlerce ölüme neden olmuştur, ölüm oranı %34 olarak tespit edilmiştir.³⁵ MERS salgını ise en son 2016 yılında 1728 vaka sayısı ve 624 hastanın ölümüyle sonuçlanmıştır. Her iki salgında da bir ara konakçıdan insana bulaştığı düşünülmektedir. Normal şartlar altında birçok koronavirüsün ara konakçısı yarasalar olmasına rağmen, SARS-CoV virüsünün antikorları maskeli misk kedisi, rakun köpeği, gelincikte, MERS-CoV virüsünün ise tek hörgüçlü develerde nötralizan antikorlarının tespit edilmesi bu hayvanlardan bulaştığını düşündürmektedir.³⁷

30 Aralık 2020'de Çin'de Wuhan Central Hospital'de SARS'ın kliniğine benzeyen ciddi pnömonilerle seyreden vakalar rapor edilmiştir.³⁸ Bu pnömonilerle takip edilen hastaların vahşi hayvanların satıldığı hayvan pazarına gitmiş olduğu tespit edilmiş olup 1 Ocak'ta bu pazar kapatılmıştır. Bilim insanları 7 Ocak'ta betakoronavirüs ailesinden olan 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) tespit edilmiştir.12 Ocak'ta ise gen dizilimi yapılmıştır.³⁹ DSÖ tarafından 11 Şubat'ta COVID-19 adı verilmiştir. Tüm dünyada hızla yayılan ve ölümlere sebep olan SARS-CoV-2 ülkemizde ilk defa 11 Mart'ta tespit edilmiştir ve yine bu tarihte DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir.



Şekil 2.3.COVID-19 zaman çizelgesi ⁴⁰

2.2.COVID-19

2.2.1. Epidemiyoloji

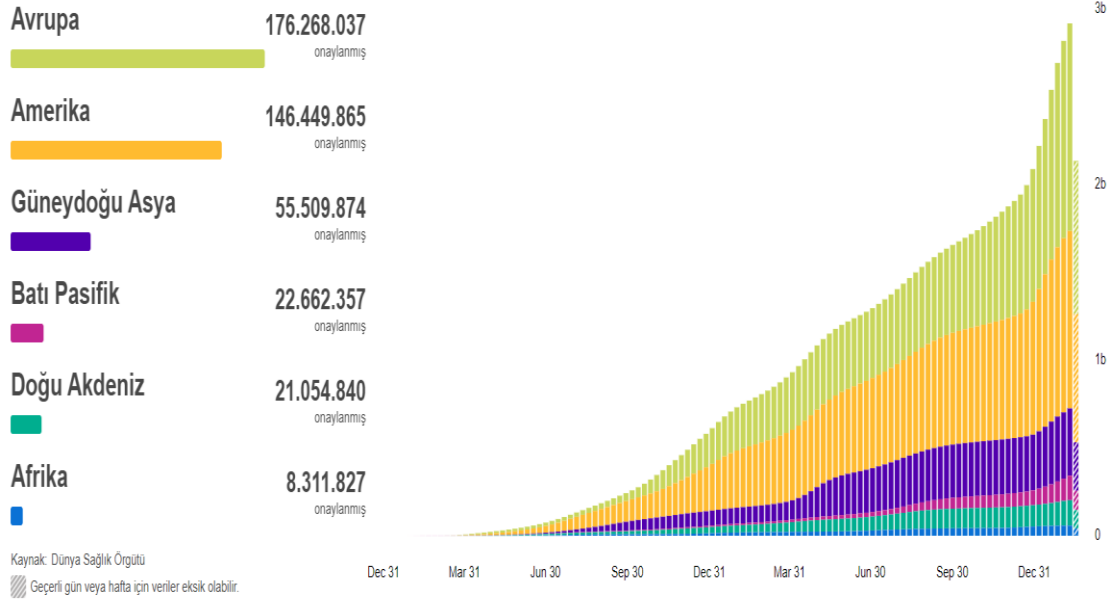
31 Aralık 2019'da Çin'de başlayan önce çevre eyaletlere daha sonra diğer ülkelere yayılan COVID-19 salgını günümüze kadar çeşitli mutasyonlara uğrayıp tüm dünyaya yayılmasıyla milyonlarca kişinin ölümüne neden olmuştur. Daha önceki önemli salgınlardan olan SARS salgını tüm dünyaya 5 ay gibi bir sürede yayılmış olmasına rağmen, COVID-19 2,5 ay gibi daha kısa bir sürede tüm dünyaya yayılmıştır.

SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarında olduğu gibi bir ara konakçıdan bulaştığı düşünülen COVID-19 salgınında ilk hastaların hayvan pazarına gitmiş oldukları tespit edilmiş olup konakçı olarak buradaki vahşi hayvanlar düşünülmeyle beraber net olarak kanıtlanamamıştır.^{41,42} Yapılan araştırmalarda Rhinolophus affinis türü bir yarasa CoV olan BatCoV RaTG13 virüsü ile SARS-CoV-2 virüsünün genomik benzerliği %96'ya yakın tespit edilmiştir. Bunun yanında 24 Ekim 2019'da Çin'de bulunan akciğerlerinde pulmoner fibrozis olan iki ölü Malaya pangolinin akciğer preparatlarının incelenmesinde SARS-CoV-2 virüsüne benzeyen bir virüs tespit edilmiştir. Hem SARS-CoV-2 virüsüne benzeyen hem de BatCoV RaTG13 virüsüne benzeyen Pangolin-CoV virüsü SARS-CoV-2 virüsüne BatCoV RaTG13 virüsüne göre RBD'de daha yüksek benzerlik göstermektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2 virüsünün en muhtemel birincil kaynağının pangolinler olduğu tahmin edilmektedir.⁴³

Toplumun belli kesimleri COVID-19'a karşı daha hassastır. Özellikle komorbiditesi, malignite, ileri yaş, obez hastalar, erkek cinsiyet ve A kan grubundaki hastalar virüse karşı daha hassastır.⁴⁴ Cinsiyet olarak değerlendirildiğinde vakaların %60'na yakını erkek olduğu görülmüştür.⁴⁵ Yaş skalası olarak 1 aylıktan > 90 yaş arasına kadar değişmektedir.COVID-19'a yakalananların daha çok 55 yaş ve civarındaki yaş gruplarında olduğu görülmüştür.⁴⁶ Salgın boyunca en çok etkilenen meslek grubu sağlık çalışanları olmuştur.

Bir salgında hastalığın seyri ve sonlanması açısından bulaştırma katsayısı (R0) ve fatalite hızı bize önemli bilgiler sağlamaktadır. Bulaştırma katsayısı (R0), bir hastanın enfekte edebileceği yeni hasta sayısıdır. R0 >1 olması hastalığın yayılmaya devam edeceğini 1'den küçük olması ise yakın zamanda sonlanacağını göstermektedir. Yapılan araştırmalarda R0 değeri alınan önlemlere göre, virüsün mutasyonuna bağlı olarak ülkeler içinde değişiklik göstermekle beraber 2,2-6,49 arasında değişkenlik göstermektedir. DSÖ, COVID-19 için bu değeri 1,95 değerinde bulmuştur.⁴⁷ Bu da COVID-19'lu bir hasta yaklaşık 2 kişiye hastalığı bulaştırmaktadır. Fatalite hızı, bir hastalığa yakalananlar içinde ne kadarının öldüğünü gösterir.

Yapılan çalışmalarda COVID-19 için bu değer %5 olarak hesaplanmıştır.⁴⁸ 25 Şubat 2022 tarihi itibarıyla DSÖ verilerine göre COVID-19'a yakalanan kişi sayısı 430.257.564, ölüm sayısı 5.922,094 tür.²



Şekil 2.4. DSÖ tarafından bildirilen COVID-19 vakaları² (25 Şubat 2022)

2.2.2. Bulaş Yolları

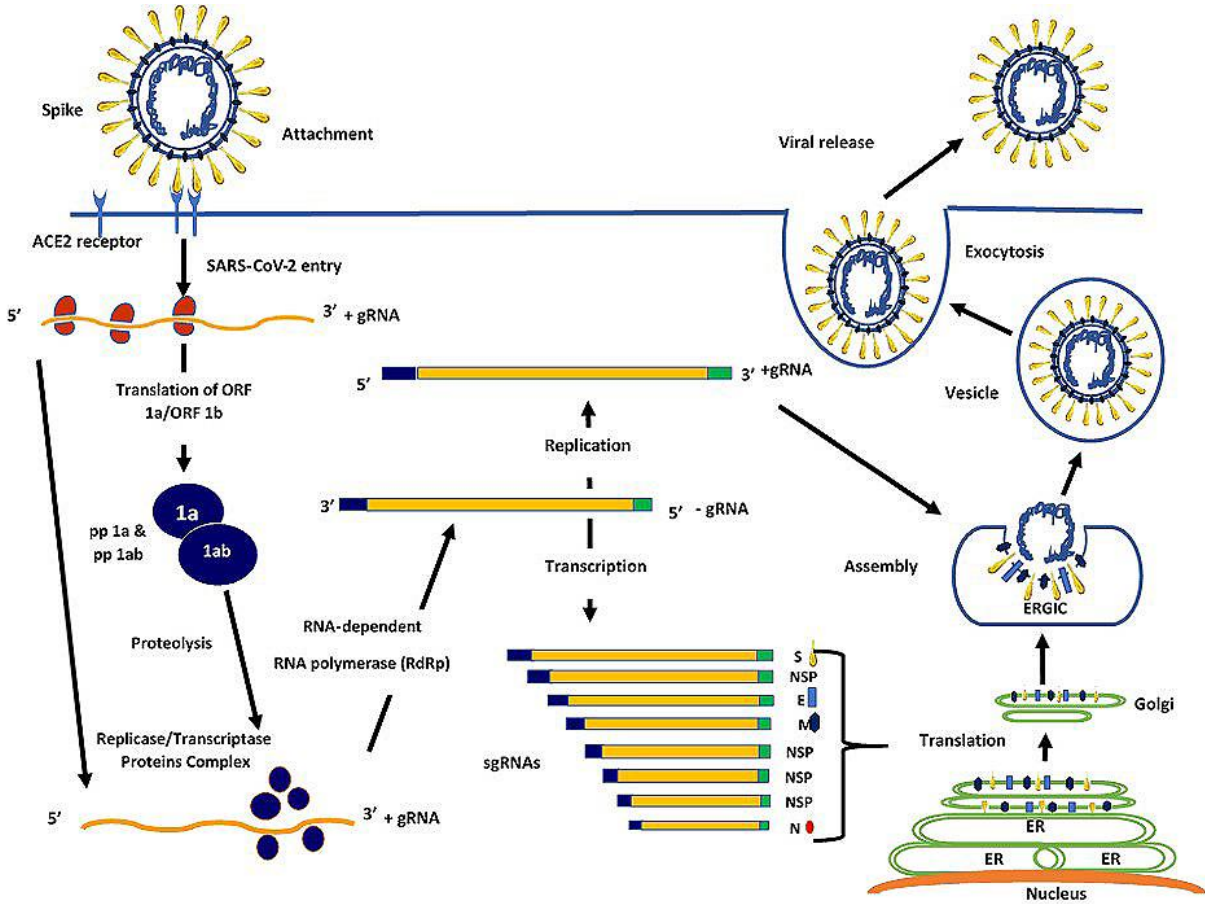
Yapılan çalışmalarla, COVID-19 salgınının canlı hayvan pazarından çıktığını desteklemektedir. Asıl olarak yayılımı ise insandan insana damlacık yoluyla yakın temasla bulaşmaktadır.⁴⁹ Virüs vücuda girdikten sonra semptomların ortaya çıkması 2-14 gün arası değişmektedir. Bulaşma şikayetlerin başlamasından 1-2 önce başlar ve yedi gün içinde bulaşıcılık azalmaktadır. Hastalığın şiddetine göre bulaşıcılık süresi uzayabilmektedir.⁵⁰ Yayılım damlacıkların mukozaya direk teması veya kontamine olmuş yüzeylerle temas sonrası yüzüne dokunmasıyla bulaşabilmektedir.⁵¹ Bu nedenle hastalıkla mücadelede mesafe ve maske önemli bir yer tutmaktadır. Damlacık yoluyla bulaşan bu virüs vücutta başka sıvılarda da tespit edilmiştir; kan, gaita, vajinal sürüntü, semen. Ama bu sıvıların bulaşıcılıktaki rolleri net belli değildir.⁵² Fekal-oral bulaşma, plasentadan bebeğe geçişle ilgili veriler net değildir.^{53,54}

2.2.3. Patogenez

Genomik ve yapısal proteinlerinde benzerlik olan SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin hücreye giriş mekanizması da benzer seyretilmektedir. Bu iki virüsün hücreye giriş reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) 'dir. SARS-CoV-2 virüsünün ACE-2 reseptörüne afinitesi SARS-CoV virüsüne göre 10-20 kat daha yüksektir.⁵⁵ ACE-2 sadece respiratuar

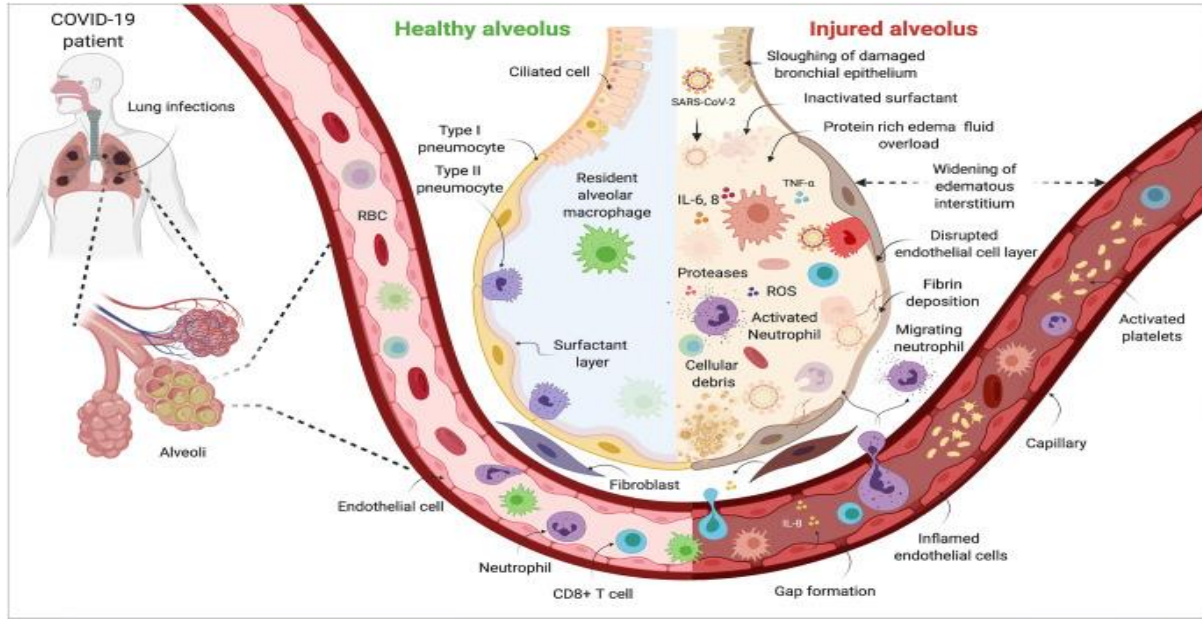
sistemde değil kalp, böbrek gibi diğer organlarda da mevcuttur. Bu da sadece solunum sistemi semptomlarına değil başka organları da enfekte ederek multi-organ yetmezliğine kadar giden kliniğe sebep olabilir. Virüsün yapısal proteinlerinden olan ve hücreye girişte önemli bir rolü olan S proteini iki yapıdan oluşmaktadır. S1 proteini hücreye tutunmayı sağlarken, S2 ise hücre ile kaynaşmada görev alır. Bu yüzden hücre içine girebilmesi için S proteinin 2'ye ayrılması gerekir. Ayrılma için konağın proteaz enzimlerine ihtiyaç duyar. Trans-membrane protease 2 (TMPRS2), furin, endozomal katepsin B ve L ayrılmada önemli görev üstlenir.⁵⁵

SARS-CoV-2 virüsü hücreye girdikten sonra konağın hücre ribozomları tarafından üretimin ilk aşaması olan poliprotein 1a/1b translasyonu gerçekleşmektedir. Replikasyon-transkripsiyonel kompleks (RTK) negatif yönde transkripsiyon gerçekleştirir. Ve bu aşamadan sonra genomik RNA üretimi olur. Yapısal proteinler üretildikten sonra endoplazmik retikulumda düzenlenir ve N proteinin de üretilmesiyle beraber tüm proteinler golgiye transfer edilirken virion denen yapıyı oluşturur. Virion da ekzositoz ile hücreden ayrılır ve dolaşıma salınır.^{56,57}



Şekil 2.5.SARS-CoV-2 Replikasyon Döngüsü⁵⁸

SARS-CoV-2 virüsü daha çok pnömositleri ve enterositleri hedef almaktadır. Pnömositlerden de özellikle Tip 2 pnömositleri ve silyalarını kaybetmiş bronş epitelini enfekte eder.⁵⁹ Enfekte pnömositler ile hastada pnömoniden solunum yetmezliğine kadar semptoma sebep olabilir. Bu solunum yetmezliğinin sebebi hiperinflamasyona sebep olduğu düşünülen sitokin fırtınasıdır. Sitokin fırtınası etyopatogenezinde ; IL-1B,IL-2,IL-6, IL-17, IL-8, TNF ve monosit kemoatraktan protein (CCL2) ile bağlantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.⁶⁰



Şekil 2.6. Şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında ARDS patogenezi⁴⁶

Enfekte SARS-CoV-2'li hücelere yanıt olarak sadece makrofaj ve lenfositler değil, T ve B hücresi aracılı immün mekanizmalar da savunmada görev alır. Sitotoksik T hücreleri (CD8) virüsü doğrudan öldürebilirken yardımcı T hücreleri (CD4) SARS-CoV-2 antijenlerini B hücrelerine sunar. B hücreleri de immunglobulin üretir. İyi koordine edilmiş bir immün sistem hızlı bir şekilde virüse karşı iyi bir savunma yapar ve hastalığı sınırlandırır. Eğer sınırlandıramazsa abartılı yanıt gelişirse doku hasarı, ARDS gelişebilir.⁶¹ COVID-19'lu hastalarda lenfopeni ve dolaşımda azalmış T hücre sayısının, T hücrelerin enfektif sahaya göç etmesi sebebiyle olduğu düşünülmektedir.

B hücresi sadece akut enfeksiyondan korumakla kalmaz, tekrarlayan enfeksiyonlara karşı da korur. T hücrelerinde olduğu gibi doğal B hücrelerinin sayısı da azalır.⁶² İmmunglobulinler ve kompleman seviyeleri normal aralıkta tutulduğu tespit edilmiştir.⁶³

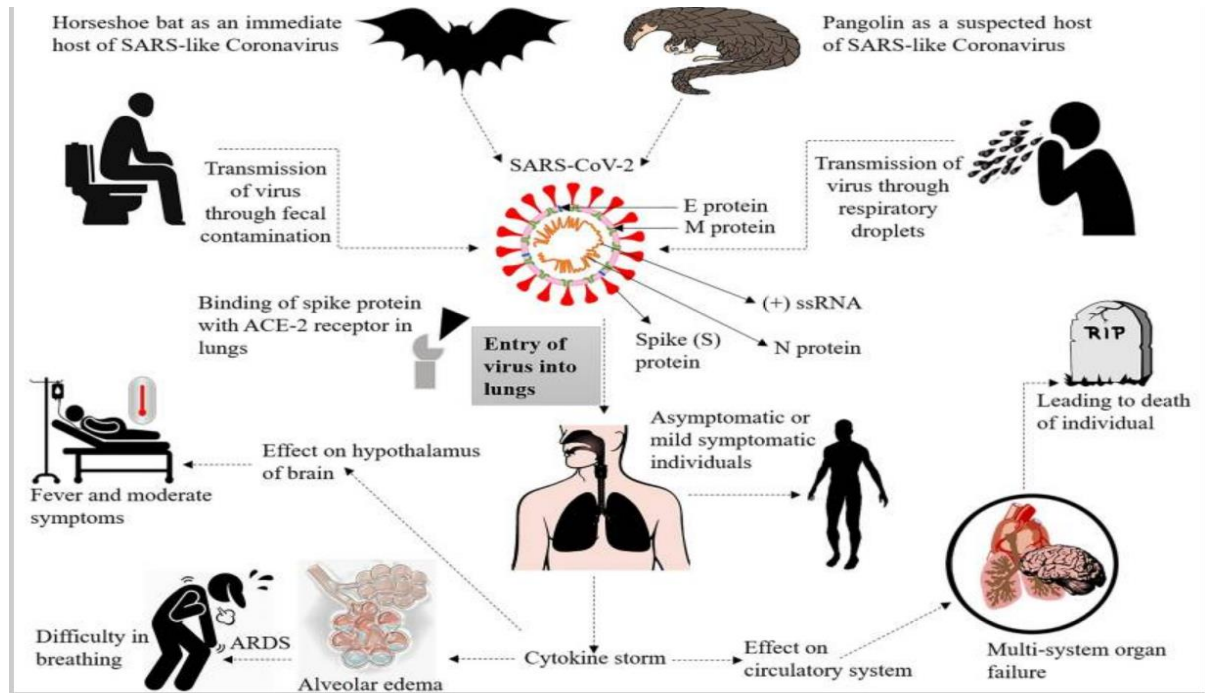
Enfeksiyon gelişiminden kısa bir süre sonra virüse spesifik immunglobulinler ve nötralizan antikorlar kanda tespit edilir. Spesifik IgA ve IgM 3-6 gün arasında, IgG'nin oluşumu ise daha uzun sürmektedir (10-18 gün arası).⁶⁴ İyileşen hastaların kanlarından elde edilen

plazma COVID-19'lu hastaları iyileştirdiği gözlenmiştir. Ancak hastalığı şiddetli seyreden vakalarda verilmesi doku hasarını daha da arttırabileceğini göstermiştir.⁶⁵

2.2.4. Klinik Bulgular ve Komplikasyonlar

SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların klinik belirtileri hafif, spesifik olmayan semptomlardan organ fonksiyon hasarına neden olacak şiddetli pnömoniye kadar çeşitlilik göstermektedir. COVID-19 tanısı alan hastalarda en yaygın şikayetler ateş (%77,4–98,6), öksürük (%59,4–81,8), yorgunluk (%38,1–69,6), dispne (%3,2–55,0), miyalji (11.1–34.8), balgam çıkarma (28.2–56,5) ve baş ağrısı (%6,5-33.9) dır.^{61,66}

Burun akıntısı, burun tıkanıklığı gibi gribal semptomlar daha nadir gözlenmiştir. Solunum semptomlarının yanında çoğu hastada tat ve koku almada azalma, ishal gibi semptomlar da gözlenmiştir. Hastanın ek hastalıklarına, yaşına ve immün durumuna göre kliniği akut solunum yetmezliğine hatta multi-organ yetmezliğine kadar ilerleyebilir.⁶⁷



Şekil 2.7. COVID-19'un klinik bulguları⁶⁸

Hastaların COVID-19'u geçirme şekline göre asemptomatik ve semptomatik enfeksiyon diye 2'ye ayırabiliriz:

Asemptomatik olarak hastalığı geçirenlerde önemli olan hastalığın yayılımına katkıda bulunmasıdır. Aktif şikayetleri olmadıkları için ve tanıda konulmadığı için izolasyonu yapılamamaktadır, bu da salgının kontrolünü zorlaştırmaktadır. Aşı öncesi yapılan bir

araştırmada COVID-19'a yakalanan hastaların yaklaşık %33'ünde hiçbir semptom olmadığı tespit edilmiştir.⁶⁹ Bu hastalarda herhangi bir semptom olmadığı için inkübasyon döneminin varlığından bahsedilemez.⁷⁰ Ancak yapılan çalışmalara göre asemptomatik hastalık geçirenler şiddetli geçirenlere göre hastalığı bulaştırma gücünün daha az olduğu tespit edilmiştir.^{71,72} Asemptomatik hastalarda da yapılan laboratuvar ve görüntülemelerde semptomatik hastalarda olduğu gibi bulgular saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada çekilen toraks bilgisayarlı tomografide çalışmaya katılan hastaların yarısında buzlu cam yoğunlukları görülmüştür.⁷³

Semptomatik enfeksiyonlar ise klinik, laboratuvar ve görüntülemelerine göre 3'e ayrılır:

- Evre 1 (Hafif Hastalık): Bu evrede hastalığın başlangıç semptomları mevcuttur. En sık olarak ateş, yorgunluk, öksürük, halsizlik gibi genel non spesifik semptomlar mevcuttur. Görüntülemelerde akciğerde tutulum yoktur. Laboratuvar olarak hematolojik parametrelerde anormallik (lenfopeni gibi) mevcut olabilir.
- Evre 2 (Hafif/Orta Pnömoni-Ciddi Hastalık): Bu evrede yavaş yavaş solunum sistemleri semptomları ortaya çıkmaya başlar. Nefes darlığı mevcuttur ama satürasyon genelde %90'nın üstündedir. Akciğerlerde bilateral konsolidasyon mevcut olup ancak tutulum %50'den daha azdır. Evre 2'de kendi arasında hipoksinin olup olmasına göre 2'ye ayrılır. Hipoksinin olmadığı durum (2a), eşlik ettiği durum ise (2b) olarak değerlendirilir.
- Evre 3 (Şiddetli Pnömoni-Kritik Hastalık): Covid-19'lu hastaların küçük bir kısmı bu evreye ilerler. Bu evrede solunum sıkıntısı mevcut olup satürasyon %90'nın altındadır. Klinik olarak 2'ye ayrılır:

a) Bu evrede toraks bilgisayarlı tomografide tutulumu %50'nin üzerindedir, hipoksi mevcuttur ancak oksijen ile düzelme görülür.

b) Bu aşamada ise hipoksi derinleşmiştir. Klinik kötüdür ve bu kötüleşmeye sitokin fırtınasının sebep olduğu tahmin edilmektedir. Hastalık progrese olmuştur. ARDS, multi-organ yetmezliğine gidiş mevcuttur. İnvaziv mekanik ventilatör ihtiyacı yüksektir.⁷⁴

Solunum sistemi semptomları yanında COVID-19 birçok sistemi de etkiler. Hematopoetik, nörolojik sistem ve kardiyovasküler sistem etkilenen en önemli sistemlerden bazılarıdır. COVID-19 geçiren hastalarda DIC, venöz tromboembolizm (VTE) açısından risk fazladır. Bu yüzden bu hastalar hastaneden mobilize edildikten sonra da profilaksi için antikoagülan tedavi belli bir süre devam etmelidir.⁷⁵

Diğer koronavirüs türlerinde olduğu gibi SARS-CoV-2 santral sinir sistemini etkileyip nörolojik semptomlara da sebep olabilir. Bunun en önemli kanıtı yakalan hastalarda tat ve koku duyu kaybı olmasıdır. Bunun yanında ensefalit, nöbet, inme, hemorajik ensefalopati gibi daha ağır komplikasyonlara hatta Alzheimer hastalığı, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklara sebep olduğu görülmüştür.⁷⁶

COVID-19 kardiyak etkilerini miyokardiyal hasar oluşturarak gösterir. Miyokardiyal hasar sonrası ventriküler fibrilasyon ve ventriküler taşikardi gibi aritmilere, miyokard iltihabına, kalp yetmezliğine, koronerlerde oklüzyona sebep olabilir.^{77,78}

2.2.5. Prognoz

COVID-19 geçiren hastaların çoğu hafif semptomlarla hastalığı atlattırmaktadır. Hastalığı ağır geçirenlerin ise %5'i septik şok, ARDS ve organ yetmezliğine kadar hastalığı progrese olup yarısı vefat etmektedir. Yapılan bir araştırmada hastaların hastalığı geçirme durumuna göre ölüm oranlarını karşılaştırılmış; çok ciddi hastalığı olanlarda mortalite oranı %78, ciddi klinikte olanlarda %22, hastalığı hafif olarak geçirenlerde ise mortalite oranı %0 olarak bulunmuştur. Hastalığın kliniğini ve prognozunu etkileyen faktörlerden biri eşlik eden komorbidedir. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 191 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastalarda en çok eşlik eden komorbid hastalığın hipertansiyon olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla diyabet ve koroner arter hastalığının takip ettiği görülmüştür. Yine bu çalışmada hastane içi ölümlerde diyabet ve koroner kalp hastalığı olanlarda mortalitenin daha yüksek olduğu görülmüştür.⁷⁹

Yapılan çalışmalarda prognoz açısından önemli bir faktörde cinsiyet olduğu tespit edilmiştir. Fang ve arkadaşlarının geniş çaplı bir meta-analizinde erkeklerin daha yüksek şiddet oranına ve prognostik son noktaya sahip olduğu belirlenmiştir.⁸⁰ Yine yapılan başka bir çalışmada kanser hastalarında kanser olmayan hastalara göre prognoz daha kötü olduğu tespit edilmiştir.⁸¹

Prognozu etkileyen bir başka faktör de yaşdır. Zhang ve arkadaşlarının 289 hastada yaptığı bir çalışmada ağır pnömonisi olmayan COVID-19'lu hastaların ortalama yaşı 49 yıl tespit edilirken, ağır pnömonisi olup hayatta kalan COVID-19'lu hastaların ortalama yaşı 62 yıl yine ciddi pnömonisi olup vefat eden hastaların ortalama yaşı 69 yıl olarak tespit edilmiştir.⁸² Bu da yaş artıka mortalitenin arttığı ve prognozun kötüleştiğini göstermektedir.

COVID-19'dan etkilenen önemli bir grup da hamilelerdir. Gebelikte hormonal değişiklikler ve bebeğin sağlığı için yeterince tedavi yapılamaması sebebiyle COVID-19 daha şiddetli geçmektedir. Yapılan bir meta analizde hamile olan COVID-19'lu hastaların, hamile

olmayan COVID-19'lu kadın hastalara göre klinik olarak daha asemptomatik seyrettiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada semptomatik olan hamile kadınların hastaneye yatış, yoğun bakım ve ölüm oranları üreme çağındaki hamile olmayan COVID-19 hastalarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür.⁸³

Tartof ve arkadaşlarının 6916 hastada yaptıkları BMI ile COVID-19'a bağlı mortalite arasında bir ilişki saptamıştır. Bu çalışmada BMI 40-44 kg/m² olan hastalar, normal vücut kitle indeksine sahip hastalara göre 2,68 kat mortalitenin fazla olduğu görülmüştür, 45 kg/m² 'den < fazla hastalar ile yine BMI'sı normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında 4,18 kat mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile de BMI'nın COVID-19'a bağlı mortalitede önemli bir unsur olduğu gösterilmiştir.⁸⁴

2.2.6. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 hastalarının laboratuvar özellikleri hastanın tanısının konulması, tetkiklerine göre tedavi planı yapılması, virüsün seyrinin izlenmesi yanında organ hasarı ve sitokin fırtınasının erken değerlendirilmesi açısından bilgi sağlamaktadır.⁸⁵

Asemptomatik ve hafif klinikle COVID-19 geçiren hastalarda biyokimyasal parametrelerde belirgin bir patoloji saptanmamakla beraber yalnızca genellikle akut faz reaktanlarında değişiklikler gözlenmektedir. Hastalık progrese oldukça ve organ disfonksiyonu geliştikçe organ hasarına sekonder AST, ALT, üre, kreatinin, LDH, kreatin kinaz, troponin, CKMB gibi parametrelerde yükselme olmaktadır. Birçok enfeksiyonda olduğu gibi hastalık progrese oldukça pozitif akut faz reaktanı olan CRP, sedim ve ferritin değerlerinde artma olurken, negatif akut faz reaktanı olan albümin ise azalmaktadır. COVID-19 patogenezinde rol alan IL-6, IL-2, IL-10 ve TNF gibi sitokinler, hastanın kliniği kötüleşiyorsa, sitokin fırtınasından şüpheleniyorsa tedaviye yön vermesi açısından çalışılabilir. Yapılan bir çalışmada COVID-19 sebebiyle hastanede yatan 201 hastanın ARDS gelişimi ve ARDS'den ölüme ilerleme ile ilgili risk faktörleri incelendiğinde IL-6 düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında bir bağlantı olduğu görülmüştür.^{61,86}

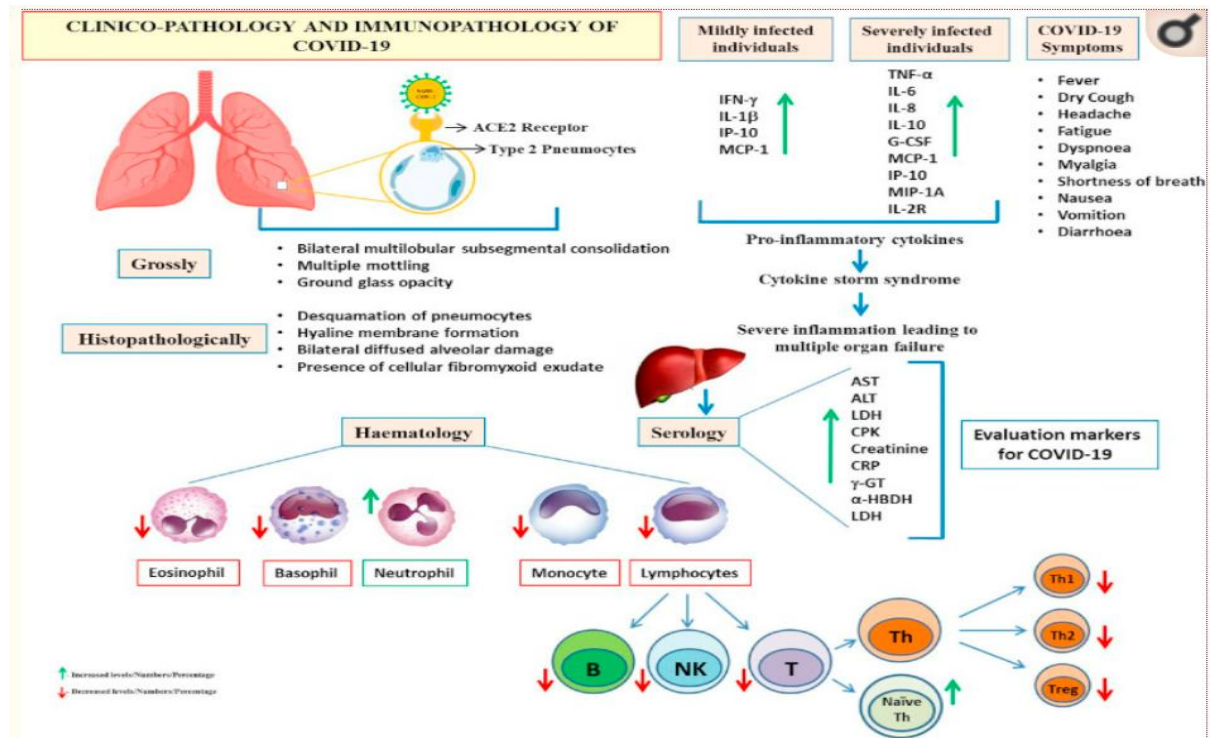
Hastalığın başlangıcında prokalsitonin seviyeleri çok yüksek seviyede saptanmayabilir. Yüksek prokalsitonin seviyeleri ya koenfeksiyon gibi ikincil bir bakteriyel enfeksiyonu ya da kritik COVID-19 hastalarında da görülebilir.^{61,66}

Çin'de COVID-19'a yakalanan 1099 hastanın klinik özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmada 926 hasta hafif-orta ve 173 hasta şiddetli olarak 2 gruba ayrılmıştır. Başvuru sırasında hastaların %83,2'sinde lenfopeni, %36,2'sinde trombositopeni ve %33,7'sinde lökopeni

mevcuttu. Ağır hastalığı olan hastalarda, hafif-orta hastalığı olanlara göre daha belirgin lenfopeni ve lökopeni görülmüştür.⁸⁷

Yine yapılan başka bir meta analiz çalışmasında 17 makale taranmış ve şiddetli ile şiddetli olmayan COVID-19 laboratuvar özellikleri incelenmiştir. Mevcut bulgular, şiddetli vakalarda lenfosit, eozinofil ve monosit sayılarında azalma, ancak nötrofilde hafif artış olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışma ile yine şiddetli vakalarda nötrofil /lenfosit oranının (NLR) arttığını, lenfosit/CRP oranının azaldığı gösterilmiştir.⁸⁷

COVID-19'un en önemli kliniklerinden biri de hiperkoagülabiliteye neden olmasıdır. Bu klinik sonucun tanısı ve takibi D-Dimer ile yapılmaktadır. Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada COVID-19'a yakalanan 191 hastanın mortalitesi için risk faktörleri incelenmiştir. Bu çalışmada 1 µg/mL'den yüksek D-Dimer seviyeleri olan hastaların hastane içi mortalitesinin yüksek olduğu görülmüştür.⁷⁹



Şekil 2.8. COVID-19 klinik patolojisi, patogenezi ve laboratuvar özelliklerine genel bir bakış⁸⁸

2.2.7. Görüntüleme Bulguları

COVID-19 şüphesiyle sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda tanı da ilk basamak olarak real time-reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi kullanılmaktadır.

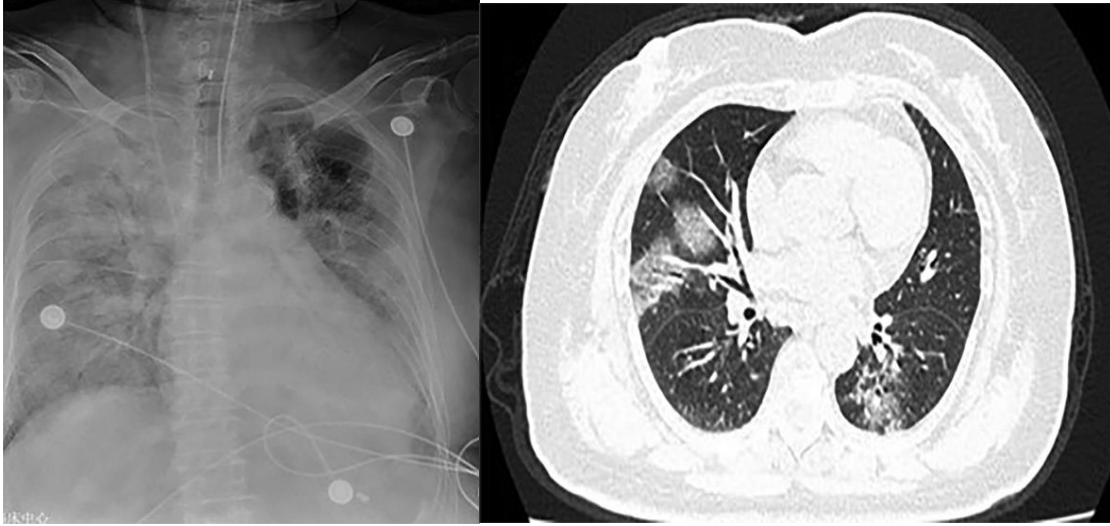
Tanıyı koymada RT -PCR önemli bir yere sahip olup duyarlılığı maalesef düşüktür. Bu yüzden tanıda görüntülemelerin önemli bir yeri vardır.⁸⁹

COVID-19 şüphesiyle gelen hastada ilk olarak tanısal değeri düşük olmakla beraber yapılan görüntüleme yöntemi direkt grafi (DG) dir. Düşük radyasyon olması, immobil hastalar için yatağında çekilebilmesi ve hastaların tedaviye yanıtının izlenmesinde çok kullanışlı bir görüntüleme şeklidir.⁹⁰ Klinik durumu kötü, nefes darlığı, hipoksisi ve D-Dimer yüksekliği olan hastalarda hastanın mevcut durumunu daha ayrıntılı değerlendirmek için ilk başvuruda DG yerine bilgisayarlı tomografi çekilmesi önerilmektedir.

Toraks CT, göğüsteki patolojileri değerlendirmek için yaygın kullanılan bir görüntüleme şeklidir. COVID-19'un tanısal sürecinde ve komplikasyonların değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Özellikle COVID-19'un erken dönemlerinde RT-PCR'ın yalancı negatif çıktığı semptomatik hastalarda akciğer parankimi tutulumuna göre COVID-19 riskini değerlendirmek açısından önemli bilgi sağlamaktadır.⁹¹ Bununla birlikte bunun tam tersi durumda söz konusu olabilmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada RT-PCR pozitif 295 hastanın ilk başvuru anında %17'sinin toraks CT'si negatif olduğu görülmüştür. 3-14 gün sonra tekrar çekilen kontrol toraks CT'nin %12'sinde negatifliğin devam ettiği görülmüştür.⁹²

Salgının başlarında tomografiye kolay ulaşılabilmesi, RT-PCR'a zor ulaşılabilmesi sebebiyle toraks CT tarama testi olarak kullanılmıştır. Taoi ve arkadaşlarının 1014 hastada yaptığı çalışmada ilk başvuruda %59'unda pozitif RT-PCR sonuçları ve %88'inde pozitif göğüs BT bulgusu saptanmıştır. Pozitif hastalarda BT'nin COVID-19'u göstermedeki duyarlılığı %97 tespit edilmiştir.⁹³ Duyarlılığı bu kadar yüksek olmasına rağmen, spesifitesi düşük bulunmuştur. Hyungjin ve arkadaşları CT ve RT-PCR'ın duyarlılığı ve özgüllüğünü araştırmak için 68 çalışmadan oluşan bir meta-analizi yapmıştır. Bu çalışmada da Taoi ve arkadaşlarında olduğu gibi toraks CT için duyarlılık %94, spesifite ise %37 bulunmuştur. RT-PCR'ın duyarlılığı ise toraks CT'ye göre daha düşük bulunmuştur (%89'a %94).⁹⁴ Spesifitesinin düşük olmasının nedeni başka viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar ve granülamatöz hastalıklarla karışabilmektedir.⁹⁵

Yapılan çeşitli çalışmalar ile COVID-19 geçiren hastaların toraks CT görüntülemelerinde COVID-19'u düşündürülen bazı karakteristik bulgular saptanmıştır. Sana ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SARS-CoV-2 virüsünü geçiren 919 hastanın toraks CT'si incelenmiş ve çalışma sonunda tomografilerde en sık görülen bulgu bilateral (%87,5), en sık alt lob, posterior ve periferik yerleşimli (%76), konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz buzlu cam opasitesi (BCO) (%88) tespit edilmiştir.⁹⁶



Şekil 2.9. 79 yaşında kadın hasta buzlu cam opasiteleri.

Toraks CT'de BCO dışında başka bulgularda gözlenmiştir. 16.526 COVID-19 hastası içeren bir meta-analizde en sık görülen BT bulguları vasküler genişleme (%64,3), ikinci sırada buzlu cam opasitesi (GGO) (%60,7) ve üçüncü olarak da kalınlaşmış interlobüler septa (%55,1) olarak tespit edilmiştir.⁹⁷

Vasküler genişlemenin pulmoner arterlerde lokal olarak salınan inflamatuvar faktörlere sekonder geliştiği düşünülmektedir ve bu görüntünün COVID-19 için spesifik bir bulgu olmadığı bildirilmiştir.⁹⁸ BCO ve vasküler dilatasyon dışında tomografide kaldırım taşı görünümü, hava bronkogramı, konsolidasyon, plevral kalınlaşma, halo işareti, ters halo işareti, bronşiyal duvar kalınlaşması gibi bulgular saptanabilir. Özellikle toraks CT'de konsolidasyon olması progresyon ile korele bulunmuştur.^{99,100}

Pan ve arkadaşları 21 hastada COVID-19 pnömonisinden iyileşme sırasında toraks CT'de olan akciğer değişikliklerini incelemişler ve radyolojik değişime göre 4 evreye ayırmışlardır. Erken evre ilk dört gün olarak tespit edilmiş ve bu evrede ana radyolojik bulgu BCO olarak tespit edilmiştir. Tek taraflı veya bilateral alt loblarda tutulum olduğu görülmüştür. Semptomun başlangıcından 5-8 gün sonra ilerleyici evreye geçildiği görülmüştür. Bu evrede hastalıkta progresyon gözlenir ve BCO dışında konsolidasyon ile beraber multilobüler tutulum gözlenmiştir. 9-13. günlerde pik evresine geçer ve hastalığın en zirve yaptığı zamanlardır. Konsolidasyon yaygın görülür ve tomografide karışık tutulum mevcuttur. En son evre ise absorpsiyon evresi olup 14. günden sonra bu evreye geçilir. Bu evrede hastalık kontrol altına alınmıştır ve fibrotik çekintiler görülebilir.¹⁰¹

COVID-19 pnömonisinin yaygınlığı mortalite için önemli bir risk faktörüdür. Akciğer tutulumunun değerlendirilmesi için çeşitli skorlama sistemleri kullanılmıştır. Çin'de yapılan

retrospektif bir çalışmada semptomatik 21 hastanın tomografisi incelenmiş ve semi kantitatif olarak akciğerin her lobuna tutulumu göre puanlama yapılmıştır. Hiç tutulum yoksa 0 puan, lobun %1-25 arasında tutulum varsa 1 puan, %26-50 arasında tutulum varsa 2 puan, %51-75 arasında tutulum varsa 3 puan, %75 den fazla ise 4 puan verilmiştir. Hastaların 5 lobu değerlendirilmiştir ve en düşük 0 puan, en yüksek 20 puan almıştır. Bu çalışmada şiddet skoru ortalama 9.9 çıkmıştır.⁹⁹

RT-PCR pozitif 142 hastanın katıldığı başka bir çalışmada Dhoot ve arkadaşları hastaların toraks CT'lerini CT-IS'ye göre skorlamışlardır. Bu skorlamada her 5 lob ayrı ayrı değerlendirilmiştir ve < %5'den az tutulum mevcutsa 1 puan, %5-25 ise 2 puan, %26-49 ise 3 puan, %50-75 ise 4 puan, >%75'den fazla tutulum varsa 5 puan verilmiştir. 0-9 arası hafif hastalık, 10-17 arasına orta, 18-25 arasını ağır hastalık olarak kabul edilmiştir. Tomografi tutulumuna göre hastaların %45,8'i hafif, %35,9'u orta, %18,3 şiddetli gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda CT-IS skoru hafif olan hastaların orta ve şiddetli gruba göre daha çabuk iyileştiği tespit edilmiştir.⁶⁹

2.2.8. Tanı

SARS-CoV-2 virüsünün ortaya çıkmasıyla beraber ilk olarak tanı için virüsün genomik yapısı tanımlanarak, etkeni tespit etmeye yönelik RT-PCR testleri geliştirilmeye başlanmıştır. Semptomatik ve asemptomatik hastaların tanısını koymada önemli bir yeri olan RT-PCR'in yanlış negatifliği COVID-19 olmadığını dışlamaz.¹⁰²

RT-PCR ile COVID-19 tanısı koyarken en sık olarak üst solunum yolundan örnek alınırken öksürüğü, pnömonisi olan, hastanede yatan ciddi vakalarda alt solunum yolundan da örnekler gönderilebilmektedir.¹⁰³ Bu örnekler dışında göz ve dışkıdan da tanı konulduğu çalışmalar mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada COVID-19 tanısı almış 36 hastanın 18'i konjonktivitli diğer 18'i ise konjonktivitsiz olarak 2'ye ayrılmıştır. SARS-CoV-2 RNA, hem konjonktivitli hem de konjonktivitsiz COVID-19 hastalarının oküler sıvılarında tespit edilmiştir.¹⁰⁴ Başka bir çalışmada ise nazofarengeal sürüntü örneği pozitif 70 hastanın tükürük örnekleri ile kıyaslanmış ve tükürük örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı daha fazla tespit edilmiştir.¹⁰⁵ COVID-19 tanısında üst ve alt solunum yolundan alınan sürüntüler farklı oranlarda pozitiflik göstermektedir. Bir çalışmada 410 hastadan farklı şekillerde 3552 solunum örneği toplanmıştır. Üst solunum yolu örneklerinden en yüksek pozitiflik %87,5 ile balgam örneğinden tespit edilmiştir. Bunu %73,3 ile nazal sürüntü, %60 ile boğaz sürüntüsü izlediği görülmüştür. Ciddi

vakalarda BAL (bronko-alveoler lavaj) örneklerinden %100 pozitiflik saptanırken, hafif vakalarda negatiflik görülmüştür.¹⁰⁶

COVID-19 tanısı koymada RT-PCR dışında bir başka yöntem de serolojik testlerdir. Bunlar antijen ve antikor testleridir. Antijen testlerinde, virüsün nükleokapsid antijeni aranmaktadır ve yine aynı RT-PCR'daki gibi solunum yolu örneklerinden çalışılmaktadır. Hızlı antijen testi ile RT-PCR'ın karşılaştırıldığı bir çalışmada hızlı antijen testlerinin duyarlılığı ve spesifitesi daha düşük bulunmuştur. Duyarlılığın da viral yüke bağlı değiştiği tespit edilmiştir.¹⁰⁷

Serolojik testlerden bir diğeri de antikor testleridir. Antikor testleri daha çok COVID-19'a karşı bağışıklık sisteminin yanıtını ve pandemide kaç kişinin enfekte olduğunu göstermekte yararlı olmaktadır. 173 hastada yapılan bir çalışmada hastanede kaldıkları süre boyunca hastaların total antikor, IgM ve IgG seviyeleri ölçülmüştür. İlk olarak total antikor, 10 ve 21. günler arasında IgM tespit edilmiştir. 3 hafta içinde ise IgM'den IgG'ye serokonversiyon geliştiği gözlenmiştir.¹⁰⁸ Antikorların yarı ömrü kısa olduğu için bu antikorlar 2-3 ay içinde düşmektedir.¹⁰⁹ Bu testlerde en önemli sıkıntı diğerkoronavirüsler ile çapraz reaksiyon nedeniyle yalancı pozitifliklere sebep olabilmektedir.¹⁰²

2.2.9. Tedavi

COVID-19'un tüm dünyaya yayılıp pandemi ilan edilmesinden sonra dünya çapında tedavi arayışlarına başlanmıştır. Ancak hastalığın hızlı yayılması ve randomize kontrollü çalışmaların azlığı sebebiyle mortaliteyi azaltan antiviral bir tedavi tespit edilememiştir.¹¹⁰ Hücre içine giriş mekanizmaları benzer olan ve aynı aileden gelen SARS-CoV ve MERS-CoV virüsleri ile ilgili tedavi yöntemleri COVID-19 tedavisine ışık tutmaktadır. Daha önceki salgınlardan da elde edilen verilerle hastalığın erken döneminde tedavi başlanmasının yararlı olabileceğini göstermektedir.¹¹¹

Medikal tedavi yanında COVID-19'a bağlı ortaya çıkan hipoksemi tedavisinde nazal oksijen, high flow, CPAP ve İnvaziv mekanik ventilatör tedavileri uygulanmaktadır. Hastanın mevcut klinik durumuna göre değerlendirilip en uygun tedavi planlanmalıdır.

2.2.9.1 Favipravir

Favipravir, Şubat 2020 yılında COVID-19 tedavisi için ilk onay alan antiviral tedavidir. Guanin analogu ön ilaç olan favipravirin etki mekanizması RNA bağımlı RNA polimerazı fosforile ederek inhibe eder.¹¹² İnfluenza virüsleri üzerinde yapılan bir in vitro çalışmada favipravirin, virüs genomunda aktiviteyi azaltan mutasyonlara neden olduğu gösterilmiştir.¹¹³

Favipravirin yarı ömrü yaklaşık 4-5 saattir. Kanda yeterli düzeye ulaşılabilmesi için ilk iki dozda oral yükleme yapmak gerekmektedir. En sık görülen yan etkisi karaciğer enzimlerinde yükseliğe sebep olmasıdır. Karaciğer enzimlerinde yükselme olması halinde sıkı takip önerilir. Teratojeniktir ve gebelikte verilmesi uygun değildir.¹¹⁴

Yapılan bir çalışmada favipravir ve lopinavir (LPV) /ritonavir (RTV) etkinlikleri incelenmiştir. Favipravir için 35 hasta dahil edilmiş ve bu gruba 1. Gün günde 2 kez 1600 mg, 2-14.günler arasında günde 2 kez 600 mg verilmiştir. Lopinavir /ritonavir grubu için ise 45 hasta dahil edilmiş, bu gruba günde 2 kez LPV 400 mg/RTV 100 mg verilmiştir. Tedaviden sonra 14. Gün toraks CT ile iyileşme oranları değerlendirilmiş ve favipravir ile tedavi edilenlerin toraks CT'sinde iyileşme oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir.¹¹⁵ Bunun tersine yapılan başka bir çalışmada 380 COVID-19 hastasının 193'ü favipravirle 187'si ise lopinavir/ritonavir ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonunda ölüm, entübasyon ve yoğun bakıma yatış sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastanede kalış süreleri ve klinik iyileşme benzer saptanmıştır.¹¹⁶

2.2.9.2 Remdesivir

Adenin analogu ön ilaç olan remdesivir de favipravir gibi metabolize olduktan sonra RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesi ile meydana gelen viral RNA'ya entegre olarak virüsün replikasyonunu kesintiye uğratar.¹¹⁷

Remdesivir, özellikle virüsün RNA polimerazı için seçicidir, bu yüzden insanlarda yan etki yapması çok beklenmemektedir. Remdesivir favipravire göre yarı ömrü daha uzun olup tek doz kullanım kolaylığı sayesinde favipravire göre daha avantaj sağlamaktadır.¹¹⁸

Farmakokinetik olarak incelendiğinde, remdesivirin aktif metaboliti böbrekler tarafından elimine edilir ve GFR'nin azaldığı durumlarda vücutta birikebilir. GFR <30'un altında olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Sayali ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut böbrek hasarı veya kronik böbrek yetmezliği (KBH) olan 157 COVID-19 hastasının 46'sı remdesivir ile tedavi edilmiştir. Yapılan bu çalışmada akut böbrek hasarı ve KBH olan hastaların remdesiviri iyi tolere ettiği gösterilmiştir.¹¹⁹ Remdesivir kullanırken karaciğer enzim takibi yapmak gerekir ve eğer ALT normalin 10 katının üstüne çıkması halinde ilacın kesilmesi gerekir. Remdesivir sitokrom P450 (CYP450) tarafından metabolize edilir. Bu yüzden remdesivir kullanırken ilaç etkileşimlerine dikkat etmek gerekir. Özellikle COVID-19 tedavisinde kullanılan hidroklorokin sitokrom P450 2D6 ve p-glikoprotein inhibitörleridir. Bu etkileri nedeniyle, remdesivirin etkinliğini azaltabilmektedir.¹²⁰

ACTT-1 olarak bilinen uluslararası çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada 1062 hastanın 541'i remdesivir, 521'i ise plasebo grubuna ayrılmıştır. Bu çalışma sonucuna göre remdesivirin, COVID-19 ile hastaneye kaldırılan ve alt solunum yolu enfeksiyonu kanıtı bulunan erişkinlerde iyileşme süresini kısaltmada plaseboya göre daha üstün olduğu tespit edilmiştir.¹²¹

2.2.9.3 Lopinavir/Ritonavir (LPV/R)

Daha önce SARS ve MERS salgınında da kullanılan ve şimdi COVID-19 için hala klinik çalışmaları devam eden bir diğer ilaç lopinavir/ritonavirdir. Proteaz inhibitörü olan bu iki ilaç kombine halde kullanılır. Her iki ajan da hepatik sitokrom P450 (CYP) 3A4 izoenzimi ile metabolize edilir. Bunun yanında ritonavir CYP3A4 inhibitörü olup lopinavirin biyoyararlanımı artırır. İlaç etkileşimi sık görülür. Bu yüzden CYP3A4 ile metabolize olan veya CYP3A4'ü indükleyen ilaçlarla kullanırken doz ayarlamasına dikkat etmek gerekir.¹²² En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma gibi gastrointestinal şikayetler, hepatotoksisite ve hiperlipidemidir.¹¹⁸

Bakanlığımızın yayınladığı kılavuzda COVID-19'u ağır olarak geçiren gebe hastalarda lopinavir/ritonavir tedavisinin kullanılabileceği önerilmiştir.¹²³

2.2.9.4 Klorokin (CQ) /Hidroksiklorokin (HCQ)

İlk olarak 1934'te antimalaryal ilaç olarak kullanılan klorokin, daha sonra 1946'da geliştirilerek hidroksiklorokin olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde en çok antiromatizmal olarak kullanılan hidroksiklorokin immünmodülatör etkileri yanında anti-inflamatuar etkileri de mevcuttur. Bu etkisini özellikle IL-1, TNF ve interferon- alfa gibi sitokinlerin üretilmesini baskılayarak gösterir.¹²⁴

HCQ virüsler üzerindeki etkisini konağa girişi engelleyerek göstermektedir. CQ ve HCQ bazik yapıdadır. Asidik özellikte olan lizozom ve endozom gibi organellerin yapısına geçerek pH'ın yükselmesine sebep olur ve böylelikle virüsün hücre içine girmesine engel olur. Hücre girişinde ACE-2 reseptörlerine bağlanan SARS-CoV-2 virüsünün tedavisinde kullanılan klorokinler, ACE-2 reseptörlerinin glikolizasyonunu inhibe ederek virüsün reseptöre bağlanmasını engeller.¹²⁵

SLE ve RA tedavisinde de kullanılan CQ ve HCQ bu hastalıkların tedavisinde kullanılan dozlarının tersine COVID-19'da daha yüksek dozda kullanılır. Özellikle CQ terapötik aralığı dardır ve yüksek dozda kullanılması abartılı yan etkilere neden olabilir.¹²⁶ En önemli yan etkisi kardiyak yan etkidir ve QTc uzaması, Torsades Pointes, ventriküler aritmi ve ani kardiyak

ölümlere sebep olabilir. Bu yüzden hasta ilk geldiğinde HCQ başlanmadan önce QTc hesaplanmalı ve yüksek ise EKG takibi yapılmalıdır. CQ ve HCQ, retina pigment epitelinde bulunan melanin molekülleri için bir ilgi gösterir ve retinopatiye sebep olur. Eliminasyon süresi uzun olduğu için bu ilaçlar vücuttan yavaş yavaş atılır ve ilaç kesilse bile yan etkileri devam edebilir.

CQ ve HCQ'de LPV/R gibi Sitokrom P450 kompleksi tarafından metabolize edilir. Bu metabolitlerin yarısı değişmeden böbreklerle atılır. LPV/R'de olduğu gibi ilaç etkileşimine dikkat etmek gerekir.¹²⁷

ABD'de 1438 hastada yapılan bir çalışmada COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalar arasında, hidroklorokin, azitromisin veya her ikisi ile tedavi, hastane içi mortaliteyi düşürmediği gösterilmiştir.¹²⁸

Ülkemizde de güncellenen kılavuzlarda tedavi rehberinde HCQ'ne yer verilmemiştir.¹²³

2.2.9.5 Tocilizumab (TCZ)

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda hastalığın progresyonuna ve mortaliteye en önemli katkılardan biri sitokin fırtınasının gelişmesidir. Sitokin fırtınası inflamasyon bölgesinde olan B lenfosit, T lenfosit, monosit, makrofaj ve dentritik ve mast hücrelerden salınan sitokinler ile meydana gelmektedir. Sitokin fırtınası patogenezi meydana getiren başlıca sitokinler; IL-1B, IL-6, IL-18, TNF alfa, IFN gama, IL-2 ve M-CSF'dir. Özellikle yoğun bakımda yatan, klinik olarak progrese olup ARDS'ye ilerleyen hastaların kanlarında bu sitokinlerin yüksek olduğu görülmüştür.⁶¹ Bu yüzden sitokin fırtınasına giren veya genel durumu kötüleşen hastalarda bu sitokinleri hedef alan tedavi yöntemleri yaygın kullanılmaktadır. Antisitokin tedavilerinin doğru hasta grubuna verilmesi önemlidir. Uzun süre yüksek ateş olması, ferritin yüksekliği, derin lenfopeni, CRP yüksekliği, D-Dimer yüksekliği olması ve karaciğer enzimlerinde yükseklik olması hastanın sitokin fırtınasında olduğunu düşündürür.¹²⁹ Özellikle TCZ verilecek hastalarda verilmeden önce imkan varsa IL-6 bakılması önerilmektedir. Tocilizumab, sitokin fırtınası patogenezinde önemli bir rolü olan IL-6'yı hedefleyen rekombinant IL-6 reseptörüne karşı gelişen IgG1 tipinde bir monoklonal antikordur.¹³⁰ Sitokin fırtınasını düşündürecek bazı klinik ve laboratuvar değerlere sahip hastalarda 6 ülkede yapılan randomize bir çalışmada 225 hastaya tocilizumab, 115 hastaya ise plasebo tedavisi verilmiştir. Hastalar 60 gün takip edilmiştir. İki grup 28. günde karşılaştırıldığında mekanik ventilasyona ilerleme veya ölüm olasılığının tocilizumab alan grupta daha düşük olduğu görülmüştür.¹³¹ İtalya'da 100 hastada yapılan bir çalışmada 100 hastaya birden tocilizumab tedavisi verilmiştir. TCZ uygulamasından

24-72 saat sonra 58 hasta (%58) klinik ve solunumda iyileşme, 37'si (%37) TCZ öncesi duruma göre stabilize oldu ve 5'i (%5) kötüleşti. 10. günde ise %77'sinde klinik ve solunumda iyileşme, %20 'sinde ölüm görülmüştür.10. günde bakılan labarotuvuar değerlerinde ise özellikle iyileşmiş hastalarda lenfosit sayısı arttığı, CRP, fibrinojen ve ferritin seviyelerinin düştüğü, D-Dimer ve IL-6 seviyeleri hem iyileşen hem de kötüleşen hastalarda arttığı gözlenmiştir.¹³²

Hamilelerde, aktif hepatit B ve C, aktif tüberküloz, NEU sayısı 500/mm³'den az olan hastalarda TCZ kullanımı kontrendikedir. Yine TCZ alan hastalarda karaciğer enzim takibi, trombositopeni ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar açısından ateş takibi yapılmalıdır.¹³³

2.2.9.6 Anakinra

Sitokin fırtınası patogeneğinde IL-6 dışında rol alan bir sitokin de IL-1B'dir. CQ ve HCQ gibi antiromatizmal tedavide kullanılan anakinra, IL-1 reseptörüne antaganostik etki göstererek IL-1 α ve IL-1 β 'nin görevlerini yapmasını engeller. Kısa bir yarı ömre sahip olup kullanımı güvenilirdir.¹³⁴

Yapılan bir prospektif çalışmada 45 hasta anakinra, 24 hasta kontrol grubuna alınmıştır. Anakinra ile tedavi edilen grubun 14'ünde (%31) ve kontrol grubun 18'inde (%75) mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşmuştur. Anakinra ile tedavi edilen grubun 13'ünde (%29) ve kontrol grubunun 11'inde (%46) ölüm meydana gelmiştir. Bu çalışmada anakinra invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını önemli ölçüde azalttığını, solunum fonksiyonunu iyileştirdiği gözlenmiştir.¹³⁵ Yine yapılan başka bir çalışmada akut hipoksik solunum yetmezliği geliştiğinde verilen anakinra tedavisinin sitokin fırtınası geliştikten sonra verilmesine göre daha faydalı olabileceği görülmüştür.¹³⁶

2.2.9.7 Baricitinib

Bir janus-kinaz inhibitörü olan baricitinib, SARS-CoV-2'nin hücre içine girişini engelleyerek ve JAK1/JAK2'yi baskılayıp sitokin fırtınasını bloke ederek anti-inflamatuvar etki gösteren spesifik bir ilaçtır.¹³⁷

Yapılan bir çalışmada 113 hastaya baricitinib verilirken 78 hasta kontrol grubuna alınmıştır. 2 hafta sonunda ölüm oranları karşılaştırıldığında baricitinib kolunda mortalitenin daha az olduğu görülmüştür. 1. haftada koku kaybı dışında tüm klinik ve labarotuvuar değerlerinin düzeldiği saptanmıştır. 2. haftada baricitinib kolunda SPO₂ önemli ölçüde düzeldiği tespit edilmiştir. Baricitinib kolunda CRP ve IL-6 seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır.¹³⁸

2.2.9.8 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler sitokinlerin sentezini azaltarak ve annexin 1 sentezini arttırıp fosfolipaz A2'yi inhibe ederek prostaglandinler, lökotrienler ve oksijen radikallerinin sentezini baskılar ve anti-inflamatuar etki gösterirler. Yine aynı zamanda T hücrelerin sayısını ve fonksiyonunu azaltıp lenfositler üzerine direk etki eder, Fc reseptör ekspresyonunu inhibe ederek dolaşan nötrofil sayısını artırıp immünmoduluar etki gösterir.¹³⁹ COVID-19'da akciğer hasarı gelişme mekanizması da sistemik inflamasyona sekonder olduğu düşünülmektedir.

İran'da tek kör randomize yapılan bir çalışmada 34 hastaya 3 gün boyunca 250 mg metilprednizolon, diğer 34 hastaya standart tedavi verilmiştir. İyileşen hastalar metilprednizolon grubunda standart tedavi alan gruba göre daha fazla olduğu görülmüştür. Yine ölüm oranı metilprednizolon alan grupta %5,9, standart tedavi alan grupta ise %42,9'du. Bu da metilprednizolon alan grupta ölüm oranının anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir.¹⁴⁰ Yine Çin'de yapılan başka bir çalışmada düşük doz ve kısa süreli kortikosteroid tedavi uygulanmasının etkinliği araştırılmıştır. 26 hastaya 5-7 gün süreyle 1-2 mg/kg/gün dozunda intravenöz metilprednizolon uygulanırken, geri kalan hastalara verilmemiştir. Metilprednizolon verilen hasta grubunda SPO2'de ve toraks CT'de daha hızlı bir iyileşme gözlenmiştir.¹⁴¹

2.2.9.9 Heparin ve DMAH

COVID-19'un tüm dünyaya yayılmasıyla beraber prognozu ve mortaliteyi gösteren parametrelere ihtiyaç olmuştur ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Özellikle yapılan çalışmalarda COVID-19 pnömonisi ile gelen hastalarda yükselmiş D-Dimer ve fibrin yıkım ürünleri hem tedaviye rehberlik etme hem de prognozu göstermede bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁴² Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada ileri yaş, yüksek SOFA skoru, D-Dimer 1 µg/mL'den büyük olması kötü prognoz ile seyredecek olan hastaların erken aşamasında tespit edilmesine yardımcı olduğu görülmüştür.⁷⁹

Yapılan çalışmalar COVID-19 ile hiperkoagülabilitate arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Hücreye ACE-2 reseptörleri ile giren SARS-CoV-2 virüsü, trombosit aktivasyonunu da trombosit üzerindeki ACE-2 reseptörleri ile yapıp trombozu arttırdığı düşünülmektedir.¹⁴³ ABD' de 4 hastanede toplam 3334 COVID-19 hastasında yapılan bir çalışmada 533 hastada trombotik olaylardan herhangi biri meydana gelmiştir. %3,2 pulmoner emboli, %3,9 DVT (derin venöz tromboemboli), %8,9 MI (myokard enfarktüs) saptanmıştır.¹⁴⁴

449 şiddetli COVID-19 hastasının katıldığı bir çalışmada 99 hastaya 7 gün veya daha uzun süre heparin veya DMAH (düşük moleküler ağırlıklı heparin) tedavisi verilmiştir. 28 gün sonunda mortalite açısından bir fark bulunmamıştır. Ancak sepsis kaynaklı koagülopati skoru ≥ 4 olan ve D-Dimer 6'dan yüksek olan hastalarda heparin kullanan grupta mortalite daha düşük olduğu tespit edilmiştir.¹⁴⁵

Heparin ve DMAH'ların tromboembolik olayların önlenmesi yanında yapılan çalışmalarda yüksek lenfosit sayıları ve düşük IL-6 seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁶ Şiddetli COVID-19 hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada 42 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri incelenmiştir. 42 hastanın 21'nin DMAH aldığı diğer 21 hastanın ise herhangi bir antikoagülan almadığı tespit edilmiştir. DMAH alan grupta D-Dimer ve IL-6 seviyelerinin anlamlı derecede almayan gruba göre daha düşük olduğu gözlenmiştir.¹⁴⁷

2.2.9.10 Konvelesan Plazma Tedavisi ve IVIG

Konvelesan plazma tedavisi bir diğer ismi ile immün plazma tedavisinin amacı, SARS-CoV-2 virüsüne yakalanan hastaların iyileştikten sonra plazmalarından elde edilen antikorların COVID-19 hastalığına yakalanan hastalara transfüzyon edilmesidir. Böylelikle pasif immünizasyonun sağlanması amaçlanmaktadır.¹¹²

Arjantin'de yapılan çift kör, randomize bir çalışmada 65-74 arasındaki yaş grubundan oluşan 160 hastanın 80'ine plazma diğer 80 hastaya ise plasebo tedavisi verilmiştir. Özellikle plazma ve plasebo hafif COVID-19 semptomlarının başlamasından sonraki 72 saat içinde verilmiştir. Plazma alan hastanın 13'ünde (%16), plasebo alan hastanın ise 25'inde (%31) hastalık progrese olmuştur. Hafif semptomları olan yaşlı hastalarda SARS-CoV-2'ye karşı yüksek titrelili plazmanın erken uygulanması, COVID-19'un ilerlemesini azalttığı tespit edilmiştir.¹⁴⁸ Yine yapılan başka bir çalışmada ciddi COVID-19 pnömonisi ile yatırılan hastanın 228'ine plazma, 105 hastaya ise plasebo tedavisi verilmiştir. İnfüze edilen plazmanın ortalama titresi 1:3200'dür. Klinik durum ve mortalite açısından değerlendirildiğinde 2 grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.¹⁴⁹

Çizmecioğlu ve arkadaşlarının hastanemizde yapmış oldukları ciddi 50 COVID-19 hastasında konvelesan plazma infüzyonunun etkinliği ve etkinliğini etkileyen faktörler incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda hastaların % 80'i iyileşmiş, %20'si kaybedilmiştir. Ölen gruba iyileşen grup karşılaştırıldığında ölen grupta CRP, ferritin, D-dimer, nötrofil, MPV ve NLR sayıları daha yüksek, lenfosit ve trombosit sayıları ise daha düşük bulunmuştur. Yine

bu çalışma sonucunda erken konvelesan plazma transfüzyonu alan hastaların hastanede kalış süresinin daha az olduğu tespit edilmiştir.¹⁵⁰

Libster ve arkadaşlarının yaşlı hastalarda yaptığı çalışmada olduğu gibi konvelesan plazma tedavisinin hastalığın erken döneminde verilmesi önerilmektedir. Çünkü antikor oluşumu hastalığın ilk haftasından sonra oluşmaktadır. Geç dönemde vücut virüse karşı değil virüse verilen inflamatuvar yanıt ile uç organ hasarına neden olmaktadır.

IVIG terapötik faydasını hem anti-inflamatuvar hem de immünomodülatör etkisiyle gösterir. IVIG'in SARS-CoV-2 virüsü dahil viral enfeksiyonların tedavisindeki yararlı etkisini açıklayan çeşitli mekanizmalar bildirilmiştir. Bu mekanizmalar; otoantikor nötralizasyonu, sitokin üretiminin modifikasyonları, kompleman aktivasyonunun inhibisyonu, antikora bağlı sitotoksinite (ADCC) ile hedef hücrelerin öldürülmesi ve Fc gama blokajı yoluyla hücre-hücre etkileşiminin kontrolünü içerir.

Yüksek doz IVIG verilmesi ile kritik durumdaki COVID-19 hastalarında hızlı yanıt, mortalitede azalma ve pulmoner fonksiyonda iyileşme sağlanması hemen hemen tüm çalışmalarda belirgindir. Başarılı bir sonuç için erken IVIG uygulamasının çok önemli olduğu görülmektedir.¹⁵¹

Çok merkezli retrospektif bir çalışmada 174 hastaya IVIG, 151 hastaya ise verilmemiştir. Yine IVIG alan grupta 74 hastaya günde 15 gr'dan fazla, 100 hastaya ise 15 gr'dan az IVIG verilmiştir. 28 ve 60 gün sonunda mortalite açısından değerlendirilmiştir. Kritik tipte hastalarda IVIG'nin 28 günlük mortaliteyi önemli ölçüde azaltabildiği saptanmıştır. Yine yüksek doz IVIG verilmesi düşük doza göre 60 günlük mortaliteyi azalttığı görülmüştür.¹⁵²

2.2.9.11 BAMLANİVİMAB, ETESEMİVAB, CASİRİVİMAB, İMDEVİMAB SPESİFİK ANTİKORLARI

Bamlanivimab ve etesevimab SARS-CoV-2 virüsünün spike proteinin reseptör bağlanma bölgesini hedefleyen nötralize edici monoklonal antikorlar (mAb'ler)dir. Bu nötralize edici antikorların hafif veya orta şiddette COVID-19'lu hastalarda nazofaringeal viral yükünü azalttığı ve COVID-19'un hastaneye yatış veya ölüme yol açan ilerlemesini önlediği gösterilmiştir. Ancak reseptör bağlanma bölgesinde mutasyonlar bamlanivimab etkinliğini azaltabilir.¹⁵³

Faz 2/3 BLAZE-1 klinik çalışmasında, hafif ila orta dereceli COVID-19'lu 577 hasta bamlanivimab, bamlanivimab - etesevimab kombinasyonu ve plasebo grubuna ayrılmıştır. 101 hastaya 700 mg bamlanivimab , 107 hastaya 2800 mg bamlanivimab , 101 hastaya 7000 mg

bamlanivimab, 112 hasta kombinasyon tedavisi (2800 mg bamlanivimab ve 2800 mg etesevimab) ve 156 hasta ise plasebo grubuna alınmıştır. 11. günde viral yük açısından değerlendirilen çalışmada monoterapi ile plasebo arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kombinasyon verilen hasta grubunda ise plasebo grubuna göre viral yükte anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir.¹⁵⁴

2.2.9.12 Mezenkimal Kök Hücreler

Daha çok göbek kordonundan elde edilen mezenkimal kök hücreler, hasarlı bölgeleri tanıyıp T hücre reaksiyonlarını sınırlayan immünomodülatör hücrelerdir. Bunun yanında yeni damar oluşumuna yardımcı, anti-fibrotik ve yeniden şekillenmeyi düzenleyip parakrin etkiler yoluyla lokal doku yenilenmesini uyarırlar. Daha önce yapılan çalışmalarda akciğerlerde inflamasyonu ve fibrozisi inhibe ettiği gösterilmiştir ve bu da COVID-19 tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür.¹⁵⁵

Yapılan çift kör, randomize bir çalışmada COVID-19'a bağlı ARDS'li hastalarda göbek kordonu mezenkimal kök hücre (UC-MSC) infüzyonlarının güvenliği ve etkinliği araştırılmıştır. 24 hasta seçilmiş ve bu hastaların 12'sine UC-MSC, 12'si de kontrol grubuna dahil edilmiştir. UC-MSC grubuna $100 \pm 20 \times 10^6$ luk iki intravenöz infüzyon (0. ve 3. günlerde) verilmiştir. 31 gün sonra, hasta sağkalımı UC-MSC grubunda %91 ve kontrol grubunda %42 idi. Yine çalışma sonunda UC-MSC alan grupta inflamatuvar sitokinlerin daha fazla azaldığı görülmüştür.¹⁵⁶

2.2.9.13 Molnupiravir

Son zamanlarda ülkemizde de aktif olarak kullanılmaya başlayan antiviral ajan olarak görev yapan molnupiravir daha önce influenza ve ensefalit virüslerinin tedavisi sırasında ortaya çıkmıştır. Molnupiravir, ribonükleozid analogu β -d-N4-hidroksisitidin (NHC; EIDD-1931) içeren bir ön ilaçtır. Oral alındıktan sonra plazmada hızlıca EIDD-1931'e dönüştüren molnupiravir daha sonra hücre içinde konak kinazları tarafından aktif formu olan EIDD-1931 trifosfata çevirilir. Bu trifosfat RdRp enzimiyle viral RNA'ya dahil edilir ve bundan sonraki replikasyonlarda viral RNA'ya adenosin ve guanozin dahil edilmesini sağlayarak mutant virionların oluşmasına neden olur. Oluşan mutant virionlar ise, virüsü çoğalamaz ve zarar veremez hale getirmektedir. Molnupiravirin hücre içinde bir başka mekanizması iyi bir elektron donörü olması sebebiyle virüsün çoğalması için gereken ortamı etkileyip antiviral etkiye katkıda bulunmaktadır.¹⁵⁷

COVID-19 hastalarında molnupiravirin güvenliğinin ve dozunun değerlendirildiği bir çalışmada ciddi yan etkiler olmadan beş gün boyunca günde iki kez 800 mg'lık dozunun uygulanmasının güvenli olduğu tespit edilmiştir.¹⁵⁸

Hafif-orta şiddette, ayaktan takip edilen 1433 COVID-19 hastanın dahil edildiği bir çalışmada katılımcıların 716'sına molnupiravir, diğer 716 hastaya ise plasebo tedavisi verilmiştir. 29. gün boyunca hastaneye kaldırılan veya ölen katılımcıların yüzdesi molnupiravir grubunda plasebo grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Molnupiravir alan grupta 1, plasebo grubunda ise 9 ölüm meydana gelmiştir. Molnupiravir grubunda 710 katılımcının 216'sında (%30.4) ve plasebo grubunda 701 katılımcının 231'inde (%33.0) yan etki saptanmış olup her iki grupta da en sık bildirilen yan etki COVID-19 pnömonisiydi.¹⁵⁹

COVID-19'lu 1850 hastaneye yatırılmamış faz 3 çift kör, randomize bir çalışmada (MOVE-OUT) 29. günde hastaneye yatış veya ölüm riskinde %50 oranında önemli bir azalma göstermiştir. 304 hastanede yatan hastada yapılan faz 3 çift kör, randomize çalışma (MOVE-IN) yatan hastalarda klinik bir fayda gösterilmediği için durdurulmuştur.¹⁶⁰

2.2.10 Aşılama

SARS-CoV-2 virüsü hızlı bir şekilde yayılırken aynı zamanda mutasyona da uğramaktadır. COVID-19 ile mücadelede toplumsal bağışıklanma önemlidir. Bu da ancak tüm toplumun aşılınması ile olacaktır.

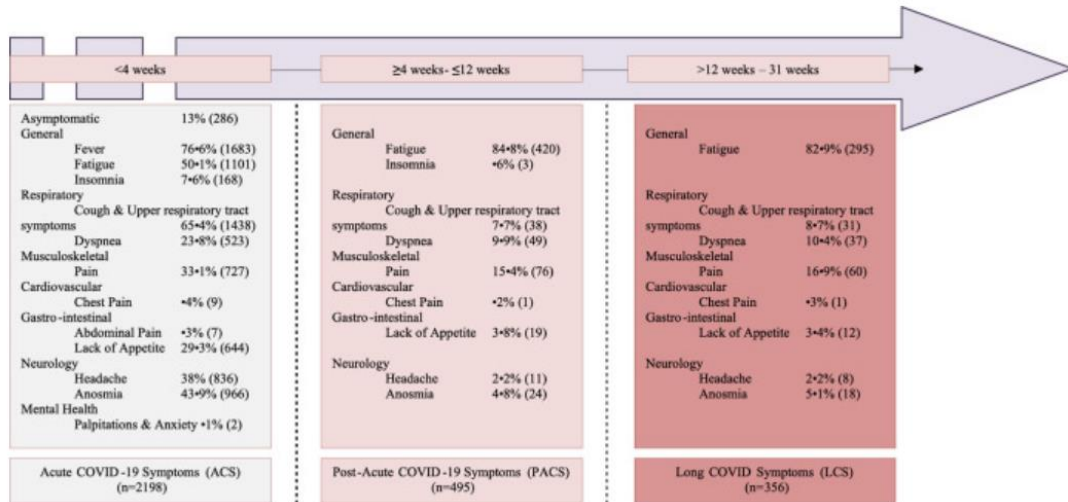
En son 26 Kasım 2021 tarihinde güncellenen DSÖ tarafından oluşturulan “acil durum kullanım listesi”nde yaygın kullanımı olan BNT162b2-BioNTech/Pfizer/Fosun Pharma, mRNA1273/Moderna, AZD1222-AstraZeneca/Oxford Üniversitesi, Ad26.COV2.S/Janssen-Johnson&Johnson ve CoronVac/SinoVac aşılıarı yer almaktadır. FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından onaylı acil durum kullanım listesinde bulunan aşılıar ise yalnızca Pfizer/BioNTech (Comirnaty), Moderna ve Janssen aşılıarıdır.¹⁶¹ Ülkemizde Pfizer/BioNTech, CoronVac/SinoVac ve en son kendi ülkemizde üretilen Türkovac ile aşılama çalışmaları yapılmaktadır.

2.3. POST-COVID SENDROM

COVID-19'a yakalanan hastalarda hafif semptomlar görüldüğü gibi şiddetli semptomlarında görüldüğü bilinmektedir. COVID-19'un akut dönemde tedavisine odaklanırken iyileşen hasta sayısı ve yapılan çalışmaları arttıkça uzun dönemde sadece komorbiditesi olan ve yaşlı hastalarda değil genç ve kronik hastalığı olmayan hastalarda da kalıcı semptomlara neden olduğu gösterilmiştir.¹⁶²

NICE (National Institute for Health and Care Excellence, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmellik Enstitüsü) kriterlerine göre COVID-19 enfeksiyon süreci 3 ayrı bölüme ayrılmıştır. Akut COVID-19, semptomların başlangıcından 1 ay kadar sonra hastalığı atlattığı olmasına rağmen hastalığa bağlı hala semptomların devam etmesidir. Devam eden semptomatik COVID-19, 4-12 hafta arasında semptomların devam etmesi. Eğer bu süreç 12 hafta sonrası da devam ediyorsa postcovid dönemi adını almaktadır.¹⁶³

Pulmoner, kardiyak, nörolojik, gastrointestinal, kas ve iskelet sisteminden spesifik olmayan genel semptomlara kadar her çeşit semptom post-COVID sendromunda görülebilmektedir. Fahad ve arkadaşlarının bir meta-analiz çalışmasında akut ve kronik post-COVID sendromunun özellikleri incelenmiştir. 12 haftadan öncesine akut, sonrası kronik dönem olarak değerlendirilmiştir. Akut fazda 13 baskın semptom bildirilmiştir, en sık bildirilen semptomlar yorgunluk (%98), dispne (%97) ve kaygı (%88) dır. Kronik dönemde ise 8 semptom baskın olarak tespit edilmiştir, en sık olarak yorgunluk (%100), uyku bozukluğu (%99) ve dispne (%99) en yaygın semptomlar olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada da görüldüğü gibi COVID-19 sonrası non spesifik semptomlar daha fazla izlenmiştir.¹⁶⁴



Şekil 2.10. Bangladeş'te yapılmış bir kohort çalışma. Uzun süreli COVID semptomlarının yaygınlığı.¹⁶⁵

Kalıcı semptomların ortaya çıkmasında ileri yaş, kadın cinsiyet, semptomların başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen süre, solunum sistemi başta olmak üzere anormal fizik muayene bulguları, özellikle astım olmak üzere eşlik eden ek hastalık olması ve akut dönemde viral yükün fazla olması riski arttırdığı gösterilmiştir.¹⁶⁶ Önceden olan hipertansiyon, kronik akciğer rahatsızlığı ve hastalık süresince oksijen ihtiyacı olması yine uzun dönemde komplikasyonlar açısından önem arz etmektedir.¹⁶⁷

Normal şartlar altında pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler denge halindedir. Ancak COVID-19 gibi ciddi bulaşıcı hastalıklar ve travmanın akut döneminde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) baskınken, akut dönem geçtikten sonra aşırı inflamatuvar yanıtı dengelemek için immünsüpresyona neden olan kompensatuvar anti-inflamatuar yanıt (CARS) ortaya çıkar. CARS, aşırı inflamatuvar yanıtı önleyip organ disfonksiyonunu engellemek ve böylece vücudun dengesinin devamını sağlamayı amaçlamaktadır.¹⁶⁸ Viral enfeksiyonlarda dendritik hücreler, makrofajlar ve lenfositler gibi immün sistemin anormal aktivasyonu bu dengeyi bozar. Aktive olan hücrelerin salgıladığı sitokinler bu anormal aktivasyonu daha da artırır. Pozitif feedback ile proinflamatuvar sitokinlerin daha fazla salınıp Th1 (T helper 1) hücre farklılaşmasını ve sitotoksik CD8+ T hücre oluşumunu sağlarlar. Sitotoksik CD8 + T hücre virüsleri öldürürken aynı zamanda dokulara da hasar verir ve en sonunda hücre ölümüne sebep olur. Bu mevcut duruma sitokin fırtınası denmektedir. Huang ve arkadaşlarının 41 hastada yaptığı bir çalışmada yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastaların kanında IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF (granülosit koloni uyarıcı faktör), IFN- γ , MCP ve TNF- α düzeylerinin daha yüksek düzeyde olduğu görüldü. Özellikle T lenfositler ve mononükleer hücreler tarafından salınan IL-6 ve GM-CSF'de sitokin fırtınasında anahtar rol oynamaktadır. Sitokin fırtınasının yol açtığı doku hasarı ARDS, multi-organ yetmezliği ve ölüm sebep olabilmektedir.¹⁶⁹

COVID-19 sonrası sekeller hastadan hastaya değişir. Pulmoner fibrozis, COVID-19'un bilinen en önemli sekellerinden biridir ve yapılan görüntüleme çalışmalarında COVID-19'dan iyileştikten sonra bazı hasta alt grubunda rezidüel pulmoner anormallikler tanımlanmıştır. Minhua ve arkadaşlarının COVID-19 tedavisi sonrası taburcu edilen hastaların seri ince kesit toraks CT ile pulmoner fibrozis gelişimi açısından değerlendirildiği çalışmada 32 hasta incelenmiştir. Hastaların 14'inde fibrozis saptanmıştır.¹⁷⁰

COVID-19 geçirmiş 57 hastada yapılan başka bir çalışmada 30 gün sonra DLCO, solunum kas gücü ve toraks CT ile değerlendirilmiştir. Hastaların 31'inde anormal BT bulguları, %53'ünde karbon monoksit (DLCO) için akciğer difüzyon kapasitesinde azalma ve hastaların %49'unda solunum kas gücünde azalma olduğu bildirilmiştir.¹⁷¹

Daha önceki salgınlardan da yola çıkarak ve yapılan çalışmalar sonucunda COVID-19'un uzun dönemde epikardiyal ve miyokardiyal hasara yol açtığı gösterilmiştir. COVID-19 geçirmiş 139 sağlık çalışanının üzerinde yapılan bir çalışmada perikardiyal ve miyokardiyal tutulum incelenmiştir. Hastaların %49,6'sında elektrokardiyografik anormallikler, %7,9'unda NT-proBNP yüksekliği, %0.7'sinde troponin ve %60.4'ünde kardiyak manyetik rezonans

(CMR) anormallikleri tespit edilmiştir. Katılımcıların %30,9'u da perikardit ve/veya miyokardit kriterlerini karşılamıştır.¹⁷² Bu yüzden hastaların uzun dönem pulmoner ve kardiyak takipleri önem arz etmektedir.

Viral enfeksiyonlar nörolojik fonksiyonlar üzerinde zararlı etkilere ve hatta ciddi nörolojik hasara neden olabilir. SARS-CoV-2 virüsünün de uzun dönemde santral sinir sisteminde hasara neden olabileceği düşünülmektedir. Yiping ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iyileşen 60 COVID-19 hastasında ortalama 97 gün sonra beyin MR ile görüntüleme yapılmıştır. Çalışmanın sonunda merkezi koku alma kortekslerinde, sağ yarımkürede kısmi beyaz cevherde hacimsel ve mikro-yapısal anormallikler tespit edilmiştir.¹⁷³ Retrospektif yapılan bir çalışmada COVID-19 teşhisi konan 236 379 hasta 6 ay boyunca takip edilmiştir. 6 ay içinde tahmini nörolojik veya psikiyatrik tanı insidansı %33,62 tespit edilmiştir.¹⁷⁴

Pulmoner, kardiyak ve nörolojik etkileri dışında COVID-19'un uzun dönem takiplerinde böbreklerin de etkilendiği düşünülmektedir. Retrospektif bir çalışmada COVID-19 tanısı alan 3993 hastanın takiplerinde hastaların %46'sında akut böbrek hasarı (ABH) meydana geldiği bunlarında %19'unda diyaliz ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir. Hastaların taburculuk döneminde %35'nin böbrek değerleri düzelmediği izlenmiştir.¹⁷⁵

COVID-19'a sekonder tiroid enfeksiyonu, Guillan Barre Sendromu, artrit, kas enfeksiyonu da gelişebildiği görülmüştür.^{176,177}

2.4. MIS-A (MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR SENDROM)

COVID-19 sonrası kronik sekellerin yanında multisistem inflamatuvar sendrom (MIS), sırasıyla Nisan ve Haziran 2020'den bu yana çocuklarda (MIS-C) ve nadiren yetişkinlerde (MIS-A) bildirilmiştir. MIS-A, altta yatan immün düzensizlik ile yakından bağlantılı olan Kawasaki hastalığı, toksik şok sendromu ve hemofagositik lenfohistiyositozun özelliklerini paylaşan SARS-CoV-2 ile ilişkili yeni tanınan bir durumdur. COVID-19'un erken safhasında görülen sitokin fırtınası aksine, MIS-A hastalığın iyileşmesinden yaklaşık birkaç hafta sonra görülen genellikle PCR'ın negatif, antikorun pozitif kaldığı postenfeksiyöz bir inflamatuvar sendromdur. Patogenezi net anlaşılamamakla beraber, yüksek ateş, yükselmiş inflamatuvar biyobelirteçler (yüksek ferritin, C-reaktif protein (CRP), D-Dimer ve lenfopeni gibi) ve çoklu organ sistemi tutulumu ile karakterizedir. MIS-A tedavisi için oluşturulmuş bir kılavuz yoktur. İntravenöz immunglobulin, steroidler ve interlökin-6 inhibitörü olan tocilizumab tedavi etmek için kullanılmıştır ve bazı durumlarda klinik iyileşme kaydedilmiştir.^{178,179}

Yaklaşık bir ay önce COVID-19 geçiren 24 yaşında bir erkek hasta son 3 gündür ateş, ishal ve karın ağrısı şikayetleri ile acil servise başvurmuştur. Hastanın başvuru anında ateşi mevcut olup inflamatuvar belirteçleri yüksek saptanmıştır. Yatışının 4. gününde hastada kliniğinde kötüleşme olup hipotansiyon, solunum yetmezliği, deride döküntüler meydana gelmiştir. Çekilen görüntülemelerinde akciğerde buzlu cam opasitelerinin, perikardiyal ve plevral efüzyon tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 antikoru pozitif olan hastaya MIS-A tanısı konulmuş ve steroid başlanmıştır. Steroid ile klinik ve laboratuvar iyileşme gözlenmiştir.¹⁸⁰

2.5. DKK-3

Wnt yolunun düzenlenmesinde rol alan Dickkopf (DKK) ailesi proteinleri, bu aileye özgü sistein açısından zengin N terminal sinyal peptidi içeren glikoprotein yapılardır. DKK gen ailesi DKK-1 ile DKK-4 ve DKK like 1 (DKK11 veya Soggy1) olmak üzere 5 üyeden oluşmaktadır. Bu gen ailesi adını kurucu üyelerinden olan DKK1'in Xeponus embriyolarında kafa oluşumunu uyarması sebebiyle almıştır. Soggy1 dışındaki tüm DKK proteinleri, görevi tam net bilinmeyen iki korunmuş sisteinden zengin bölgeye sahiptir. DKK-1, DKK-2 ve DKK-4'ün arasındaki benzerlik %46-50 arasında olmasına rağmen DKK-3 bu proteinlerden farklı olarak daha kısa ayrı bir bağlanma bölgesine sahip olup diğer DKK proteinlerine göre benzerliği daha düşük saptanmıştır.¹⁸¹ DKK-3'ü (38 kDa) diğer DKK proteinlerinden (24-29 kDa) ayıran bir diğer faktör de diğer proteinlere göre daha ağır olmasıdır. DKK proteinlerinin net rolleri belli olmamakla beraber elde edilen araştırmalar sonucunda hücre tipine bağlı olarak agonistik ve antagonistik etkilere sahip olabileceği gösterilmiştir.¹⁸²

DKK proteinleri Wnt / β -katenin yollarının modülatörü olarak görev almaktadır. Wnt yolu hücre farklılaşması, çoğalması ve apoptoz gibi hücre sel süreçlerde kritik öneme sahip olmakla birlikte, bu yolun kronik aktivasyonunun zararlı etkileri olabilir. Wnt yolunun kalıcı aktivasyonu, renal, pulmoner ve karaciğer fibrozisinin gelişiminde rol oynamıştır.¹⁶ DKK1, -2 ve -4 Wnt ko-reseptörleri, LDL reseptörü ile ilgili protein 5/6 (LRP5/6) ve Kremen1/2'ye (Krm 1/2) bağlanarak Wnt/ β -katenin yolunun inhibitörleri olarak işlev görmektedir. DKK-3 ise, Wnt sinyal yolağındaki mekanizması net belli olmamakla beraber diğer DKK proteinlerinin tersine hücre yüzeyinde Krm1, Krm2 ve LRP6 ile etkileşime girmez. Bununla birlikte DKK-3 Wnt sinyalini uyarmak için hücre içi Krm reseptörü ile etkileşime girebilir.¹⁸³ Yapılan bazı çalışmalarda DKK-3'ün Wnt yolunu inhibe ettiğini savunurken, bazı yayınlar ise bu yolun sinyalini güçlendirdiğini belirtmektedir.^{184,185} Son yapılan çalışmalarda, Wnt sinyal zincirinin farklı proteinlerinin DKK-3 ile etkileşime girdiği öne sürülmüştür.¹⁸⁶

DKK-3 ekspresyonuyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yetişkin murin dokularında beyin, göz, kalp, akciğer, yumurtalık, iskelet kası ve uterusunda DKK-3 mRNA tespit edilmiştir. Bu çalışmaya ek olarak insan dokularında yapılan başka bir çalışmada ise plasenta, pankreas, adrenal, trakea, omurilik, tiroid, mide, beyin ve kalpte DKK-3 saptanmıştır.¹⁸¹

DKK-3'ün Wnt/ β -katenin yoluyla hücre farklılaşması, çoğalma ve apoptoz gibi çeşitli süreçlerde yer aldığı ve kanser dahil birçok hastalığa katkıda bulunduğu tespit edilmiştir.¹⁸⁷ Tümör baskılayıcı özellik göstermekle beraber apoptoz özelliğini kaybetmiş sürekli bölünen hücrelerde azalmış ekspresyon gösterir. Bu yüzden DKK-3 REIC (Ölümsüzleştirilmiş Hücrelerde Azaltılmış İfade) olarak da bilinmektedir. Tümör supresör özelliğine rağmen mesane kanseri ve baş-boyun kanseri gibi bazı kanserlerde DKK-3'ün ekspresyonunun kanser saldırganlığını arttırdığını düşündürmektedir.^{188,189}

İn vitro çalışmalarda DDK-3 mezenkimal progenitör ve mezenkimal hücrelerde güçlü bir şekilde eksprese edildiği ve güçlü immünsüpresif etki gösterdiği tespit edilmiştir.^{190,191} Yapılan son çalışmalarda tübüler DKK-3'ün Wnt / β -katenin sinyal yolu ile profibrotik etki göstererek renal fibrozisi arttırdığı gösterilmiştir.¹⁶ Renal tübüllerde fibrozisi arttırması yanında kalple ilgili yapılan çalışmalarda DKK-3'ün kardiyak hipertrofi ve fibrozisi hafiflettiği ve DKK-3 aşırı ekspresyonu, TGF- β 1 ile indüklenen insan keloid fibroblastlarında büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1)/Smad sinyalini dönüştürerek kollajen sentezini inhibe ettiği tespit edilmiştir.^{192,193} Bu da Wnt sinyal zincirinin farklı yolları ile etki ettiğini göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; T.C. Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu “AYSEL OĞUZ-2020-11-19T13_28_10” formunun (Ek 1) onayı sonrası Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi’nde İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 2020/2916 numaralı karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon birimince desteklenmiştir.

Çalışma prospektif, kesitsel ve analitik niteliktedir.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

Çalışma, 1 Ekim 2020 -31 Kasım 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi’ne başvuran hastalarda yapılmıştır. COVID-19 servislerinde takip edilen 18-65 yaş arası polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif veya RT-PCR negatif olup akciğer tomografisi uyumlu, akciğer tomografisinde parankim tutulumu olan 60 COVID-19 hastası ve NEÜ Meram Tıp Fakültesi dahiliye ve yandal polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası diyabet, hipertansiyon dışında ek hastalığı olmayan, COVID-19 geçirmemiş sağlıklı 60 kontrol hastası çalışmaya dahil edilmiştir. COVID-19 servislerinde takip edilen hastalara yatışında Toraks CT çekilmiş olup taburculuğundan 6 ay sonra hastaların aydınlatılmış onamı alınarak fibrozis açısından yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografi (HRCT) çekilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda DKK-3 çalışılmıştır.

Çalışmamızda 4 farklı grup karşılaştırılmıştır;

a) Hasta grubu Sağlık Bakanlığı'nın kılavuzuna göre hafif-orta pnömoni ve ağır pnömoni olarak gruplandırılmıştır ve karşılaştırılmıştır.

Hafif-orta seyirli pnömoni; solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında oksijen saturasyonu (SpO2) düzeyi > %90 üzerinde olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

Ağır pnömoni ise takipnesi (≥ 30 /dakika) mevcut, oda havasında SpO2 düzeyi \leq %90 altında olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar olarak tanımlanmıştır.

b) Hastaların ilk Toraks CT'leri CT-IS (Computered Tomography Involvement Score-BT tutulum skoru) 'ye göre değerlendirilip akciğerin her beş lobu tutulum oranına göre puanlanmıştır (en az 1, en

çok 5 puan olmak üzere) ve her lob puanı toplamı; 0-9 puan aralığına hafif tutulum, 10-17 puan aralığına orta tutulum, 18-25 puan aralığına şiddetli tutulum olarak değerlendirilmiştir ve tomografi tutulumuna göre karşılaştırılmıştır.

- <%5 tutulum lob skoru 1 puan
- %5-25 tutulum lob skoru 2 puan
- %26-49 tutulum lob skoru 3 puan
- %50-75 tutulum lob skoru 4 puan
- >%75 tutulum lob skoru 5 puan

c) Yine hastaların taburculuğundan 6 ay sonra çekilen HRCT'lerin fibrozis açısından değerlendirilmesinde akciğerin her beş lobu tutulum oranına göre puanlanmıştır. Fibrozis olan grupla olmayan grup karşılaştırılmıştır.

- Hiç tutulum yok 0 puan
- Hafif tutulum var 1 puan
- Orta tutulum var 2 puan
- Şiddetli tutulum var 3 puan

Yatış anındaki toraks CT ve 6 ay sonraki fibrozis açısından çekilen HRCT radyoloji doktor öğretim üyesi tarafından değerlendirilmiştir.

d) DKK-3 düzeyi hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmıştır.

3.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

-18-65 yaş arasında olan,

-Toraks BT görüntülemesi olanlar,

-COVID RT-PCR test pozitifliği olan veya RT-PCR negatif olup Toraks CT'si COVID-19 ile uyumlu hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2. Dışlanma Kriterleri

- Gebelik,

- Aktif sigara içiciliği,

- Kronik restriktif veya obstrüktif akciğer hastalığı,

- Kronik böbrek yetmezliği,

- Malignite,

- Romatolojik hastalık,
- Yakın zamanda akut miyokard enfarktüsü geçirmiş olmak,
- Serebrovasküler olay öyküsü,
- Toraks BT görüntülemesi olmayan hastalar,
- COVID-19 tanısıyla yatırılan ve taburcu olduktan sonra 6 ay içinde exitus olan hastalar,
- Periferik arter hastalığı öyküsü,
- Alkol ve madde bağımlılığı,
- Demans, Parkinson hastalığı,
- Kalp yetmezliği,
- Kronik karaciğer hastalığı, Hepatit B ve C öyküsü,
- 18 yaş altı ve 65 yaş üstü dışlama kriterleri arasında yer almaktadır.

3.2. Değerlendirilen Parametreler ve Tanı Testleri

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun demografik (yaş, cinsiyet), klinik (komorbid hastalıklar, vitalleri), laboratuvar bulguları, aldıkları tedaviler ve yatışında çekilen Toraks CT'leri hasta dosyalarından kaydedilmiştir. Kontrol grubunda ise yaş ve cinsiyet kaydedilmiştir. Serum DKK-3 düzeyinin değerlendirilmesi için hasta grubunda yatışından itibaren 1 hafta içinde ve kontrol grubundan antekübital venden 5 cc kan örnekleri alınmıştır. Bu örnekler 5 dakikada 4000 devirde santrifüj edildikten sonra serum ve plazmalarına ayrıştırılmıştır. Alınan serum örnekleri analiz yapılana kadar uygun koşullar altında -80 °C'deki dondurucuda saklanmıştır. DKK-3 düzeyi ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. COVID-19 sebebiyle takip edilen hastalar taburcu olduktan 6 ay sonra fibrozisin değerlendirilmesi için HRCT çekildi.

3.2.1. Serum DKK3 Düzeyi

Hastaların serum DKK-3 düzeyleri ölçümü için, periferik kan örnekleri toplandıktan sonra örnekler 4 saat içinde 5 dakika 4000 devirde santrifüj edilmiştir. Pulse steroid almış olan hastalardan DKK-3 düzeyi ölçümü için alınan tüm kan örnekleri hastalar pulse steroid almadan önce alınmıştır. Elde edilen serum örnekleri, -80 °C'de analiz edilene kadar korunmuştur. DKK3 düzeyi; Human DKK-3 Elisa Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. Wuhan, Hubei, Çin) (Katalog Numarası: EH0114) 96 testlik kit ile üreticinin basamaklarına uygun şekilde ölçülmüştür. Kit içinde hazır bulunan liyofilize haldeki standart çözülerek, diluent ile değişik konsantrasyonlarda standartlar elde edilmiştir. Kit prosedürüne uygun olarak çalışılan örnekler

kantitatif bir sandviç enzim immunoassay tekniği kullanılarak ölçülmüştür. Standart eğri grafiği yardımıyla elde edilen formül ile tüm absorbanların karşılık geldiği, pg/mL cinsinden konsantrasyonlar hesaplanmıştır.

Ölçülebilir aralık 62.5-4000 pg/mL ve sensitivite 37.5 pg/mL 'dir.

3.2.2. COVID-19 RT-PCR

Numuneler kombine üst solunum yolundan (burun ve boğaz) sürüntü ile alınmıştır. Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Bio Speedy Bioeksen COVID-19 RT-qPCR tanı kiti (İstanbul, Türkiye) ile tanı konulmuştur.

3.2.3. HRCT

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarımız Radyoloji Anabilim Dalı Tomografi ünitesinde yer alan Somatom Drive 2x128 Çift Kaynaklı CT tarayıcı (Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) kullanılarak çekim yapılmıştır. Tarayıcının portal dönüş süresi 0,28 ms ve dedektör kolimasyonu $0,5 \times 256$ 'dır. Tüp voltaj ve akımı katılımcıların değişen BMI göre 100-120 kV ve 280-300 mA göre seçildi. BT çekiminde kontrast madde kullanılmamıştır.

3.3. İstatiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama \pm standart sapma, ortanca (1.çeyrek-3.çeyrek), minimum-maximum kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız iki grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent Sample's T testi ile, ikiden fazla grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı One-Way ANOVA testi ile değerlendirildi. ANOVA testi anlamlı bulunan değişkenler için Tukey veya Tamhane Post Hoc analizi kullanıldı. Bağımsız iki gruptaki normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile incelendi. İki den fazla grupta normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis testi anlamlı çıkan verilerin post hoc analizi Mann Whitney U testi ile yapıldı ve Dunn Bonferoni düzeltmesi yapıldı.

İki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise iyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r= 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

DKK-3 düzeylerinin hastalık varlığını tahmin etmedeki tanısal karar verme özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Analizi ile test edildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.4. Çıkar çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

4.1. Araştırma Popülasyonu

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya COVID-19 pnömoni tanısı ile takip edilen 60 kişilik hasta grubu Sağlık Bakanlığı'nın kılavuzuna göre hafif-orta pnömoni ve ağır pnömoni diye 2 gruba ayrılmıştır. Araştırma popülasyonumuz 30 hafif-orta pnömoni şiddeti olan ve 30 ağır pnömoni şiddeti olan toplam 60 hastadan oluşmuştur. Hasta grubunda sosyodemografik özellikleri ve ek hastalıklarının dağılımı ve hafif-orta ile ağır pnömoni arasındaki dağılımının karşılaştırılması Tablo 4.1'de verilmiştir. Hastaların %41,70'i (*n*:25) kadın ve %58,3'ü (*n*:35) erkek ve ortalama yaşları 54,05±9,16 yıl olarak saptandı. Tüm hastaların BMI ortalaması 30,19±4,29 kg/m² olarak tespit edildi. Tüm hastalarda en fazla tespit edilen kan grubu %45,00 (*n*:27) ile A Rh + olduğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı sigara kullanmıyordu. Tüm hastaların %55,00'inde (*n*:33) komorbidite mevcut iken, en fazla bulunan kronik hastalık %35,00 (*n*:21) ile hipertansiyondu. Komorbidite ve hipertansiyonu olan hastalar ağır pnömonili hasta grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. HT sonrası %26,7'sinde (*n*:16) diabetes mellitus, %10'unda (*n*:6) koroner arter hastalığı mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde kronik böbrek yetmezliği, malignite, romatolojik hastalık, astım/KOAH ve kalp yetmezliği tespit edilmedi. Pnömoni gruplarında sosyodemografik özelliklerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (*p*>0,005).

Tablo 4.1. Sosyodemografik Özelliklerin Tüm Hastalarda Dağılımı ve Pnömoni Şiddetine Göre Karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=60)	Pnömoni		p
		Hafif-Orta (n=30)	Ağır (n=30)	
Cinsiyet				
Kadın	25 (41,70)	11 (36,70)	14 (46,70)	0,432*
Erkek	35 (58,30)	19 (63,30)	16 (53,30)	
Yaş	54,05±9,16 56,50 (45,25-62,00)	58,50 (44,75-62,00)	54,00 (45,75-62,00)	0,625***
BMI	30,19±4,29 30,05 (26,50-32,92)	28,89 (26,33-32,36)	30,75 (26,74-33,12)	0,181*
Kan Grubu				0,428*
A Rh+	27 (45,00)	13 (43,30)	14 (46,70)	
A Rh-	4 (6,70)	4 (13,30)	0 (0,00)	
B Rh+	6 (10,00)	3 (10,00)	3 (10,00)	
0 Rh+	16 (26,70)	7 (23,30)	9 (30,00)	
0 Rh-	3 (5,00)	1 (3,30)	2 (6,70)	
AB Rh+	3 (5,00)	1 (3,30)	2 (6,70)	
AB Rh-	1 (1,70)	1 (3,30)	0 (0,00)	
Sigara	0 (0,00)	-	-	-
Komorbidite	33 (55,00)	15 (50,00)	18 (60,00)	0,436*
Hipertansiyon	21 (35,00)	8 (26,70)	13 (43,30)	0,176*
Diyabet	16 (26,70)	7 (23,30)	9 (30,00)	0,559*
KAH	6 (10,00)	3 (10,00)	3 (10,00)	1,000**
Tiroid Hastalığı	4 (6,70)	0 (0,00)	4 (13,30)	0,112**
Hiperlipidemi	3 (5,00)	1 (3,30)	2 (6,70)	1,000**
Nörolojik Hastalık	1 (1,70)	0 (0,00)	1 (3,30)	1,000**
Kronik Böbrek Yetmezliği	0 (0,00)	-	-	-
Malignite	0 (0,00)	-	-	-
Romatolojik Hastalık	0 (0,00)	-	-	-
Astım/KOAH	0 (0,00)	-	-	-
Kalp Yetmezliği	0 (0,00)	-	-	-

*: Pearson Ki-kare testi **:Fisher Exact testi ***: Mann Whitney U testi

Hastalarda vital bulguların dağılımı ve pnömoni şiddetine göre karşılaştırılması Tablo 4.2’de incelenmiştir. Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde tüm hastaların ortalama ateşi 36,83±0,72, ortalama sistolik kan basıncı 128,40±15,75 mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı 73,83±9,00 mmHg, ortalama nabızı 93,11±13,79 atım/dk ve ortalama saturasyonu %85,96±7,54 olarak saptandı. Saturasyon ölçümleri hafif-orta pnömonide (%91) ağır pnömoniye göre (%83) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p<0,001). Diğer vital bulgular pnömoni gruplarında istatistiksel olarak benzer bulundu (p>0,05). Semptomlar çoğunlukla dispne (%78,3), öksürük (%71,7), halsizlik (%66,7), yaygın vücut

ağrısı (%50) ve ateş (%45) idi, düşük sıklıkla gözlenen semptomlar ise üşüme titreme (%15), bulantı-kusma (%15) ve ishal (%7) idi.

Dispne semptomu ağır pnömönide hafif-orta pnömönide göre (sırasıyla %90 ve %66,70) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,028$). Diğer semptomların pnömöni gruplarındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Vital Bulguların ve Semptomların Hastalardaki Dağılımı ve Pnömöni Şiddetine Göre Karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=60)	Pnömöni		p
		Hafif-Orta (n=30)	Ağır (n=30)	
Ateş	36,83±0,72 36,75 (36,20-37,17)	36,65 (36,17-37,20)	36,80 (36,50-37,20)	0,625***
Sistolik Kan Basıncı	128,40±15,75 130,00 (120,00-138,00)	130,00 (122,75-135,75)	127,00 (113,00-143,50)	0,630***
Diastolik Kan Basıncı	73,83±9,00 74,00 (66,25-80,00)	73,40±8,26	73,36±9,82	0,989****
Nabız	93,11±13,79 93,00 (82,00-102,00)	92,60±10,22	93,63±16,80	0,775****
Satürasyon	85,96±7,54 88,00 (82,50-91,00)	91,00 (88,75-94,00)	83,00 (76,75-86,00)	<0,001***
Gks 14	1 (1,70)	0 (0,00)	1 (3,30)	1,000**
15	59 (98,30)	30 (100,00)	29 (96,70)	
Dispne	47 (78,30)	20 (66,70)	27 (90,00)	0,028*
Öksürük	43 (71,70)	24 (80,00)	19 (63,30)	0,152*
Halsizlik	40 (66,70)	22 (73,30)	18 (60,00)	0,273*
Yaygın Vücut Ağrısı	30 (50,00)	17 (56,70)	13 (43,30)	0,302*
Ateş	27 (45,00)	16 (53,30)	11 (36,70)	0,194*
Eklem Ağrısı	26 (43,30)	16 (53,30)	10 (33,30)	0,118*
Tat Kaybı	22 (36,70)	10 (33,30)	12 (40,00)	0,592*
İştahsızlık	21 (35,00)	10 (33,30)	11 (36,70)	0,787*
Üşüme Titreme	9 (15,00)	4 (13,30)	5 (16,70)	1,000*
Bulantı-Kusma	9 (15,00)	5 (16,70)	4 (13,30)	1,000**
İshal	7 (11,70)	4 (13,30)	3 (10,00)	1,000**
Boğaz Ağrısı	5 (11,70)	3 (10,00)	2 (6,70)	1,000**
Konfüzyon	1 (1,70)	0 (0,00)	1 (3,30)	1,000**

*: Pearson Ki-kare testi *** : Mann Whitney U testi

** : Fisher Exact testi **** : Independent Sample's T testi

Çalışmamızda 54 hastanın RT-PCR test sonucu pozitif, 6 hastanın negatif saptandı. COVID RT- PCR pozitifliği oranı pnömoni gruplarında aynı bulundu. Hastalarda prognostik faktörler ve tomografi bulgularının dağılımı ve pnömoni şiddetine göre karşılaştırılması Tablo 4.3'te sunulmuştur.

NLR ağır pnömonili hasta grubunda hafif pnömonili hasta grubuna göre (sırasıyla 5,17 ve 4,56) daha yüksek saptanmasına rağmen anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tüm hastaların tomografilerinde sağ ve sol alt lob tutulumu tespit edildi. Tüm lobların tutulumu ve sağ üst lob tutulumu ağır pnömonili hasta grubunda hafif-orta pnömonili hasta grubuna göre daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,063$ ve $p=0,053$). Tomografide parankimin %50'den fazla tutulma oranı ağır pnömonili hastalarda ($n:16$) hafif-orta pnömonili hastalara ($n:5$) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,003$). İlk tomografi şiddet skoru ağır pnömonili hastalarda hafif-orta pnömonili hastalara göre (sırasıyla 16,60 ve 14) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,002$). Tomografi bulgularının pnömoni şiddet gruplarına göre dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,001$). Bu fark hafif tutulumu olan hasta oranının hafif-orta pnömoni grubunda, ağır pnömoni grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Fibrozis skoru ağır pnömonili hasta grubunda hafif-orta pnömonili gruba göre daha yüksek saptanmasına rağmen anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer prognostik faktörler ve tomografi bulgularının pnömoni gruplarındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.3. Prognostik Faktörler ve Tomografi Bulgularının Hastalardaki Dağılımı ve Pnömoni Şiddetine Göre Karşılaştırılması

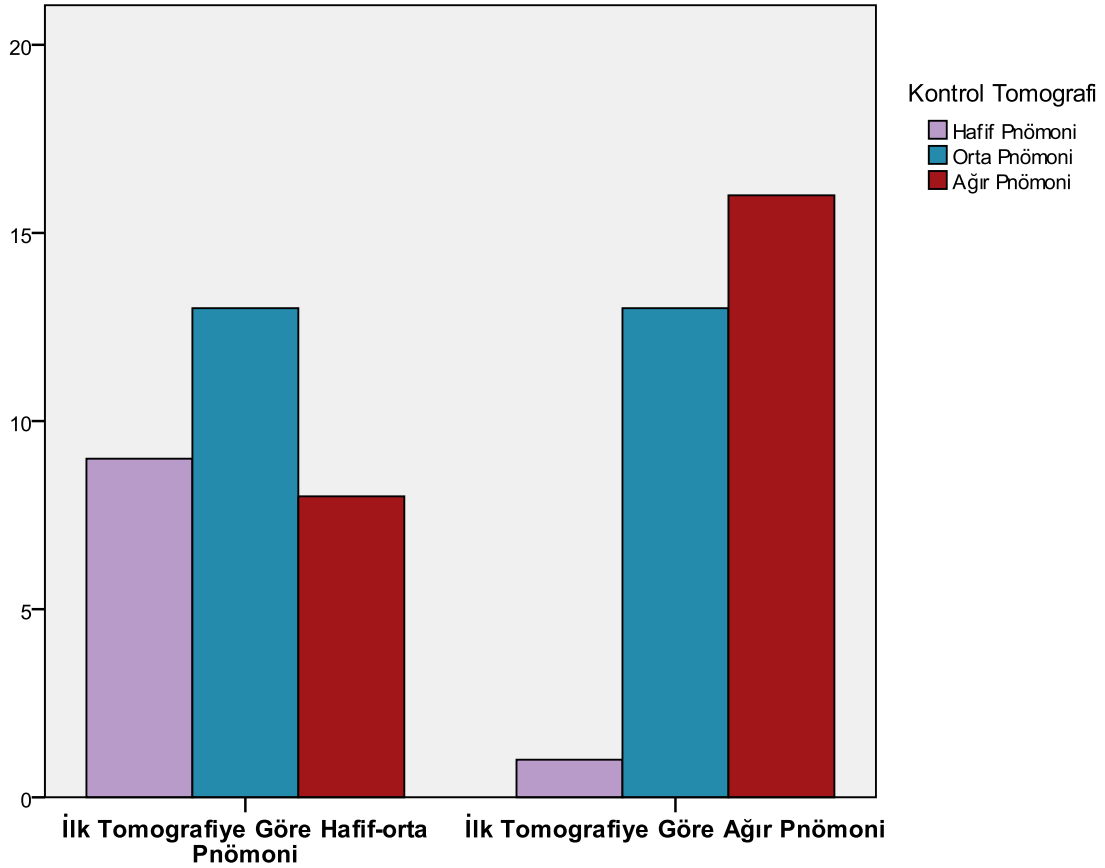
	Tüm Hastalar (n=60)	Pnömoni		p
		Hafif-Orta (n=30)	Ağır (n=30)	
NLR	7,37±6,33 4,74 (2,91-10,81)	4,56 (2,64-10,24)	5,17 (3,13-11,24)	0,442***
CURB65				
0	32 (58,30)	18 (60,00)	17 (56,70)	0,794*
1	16 (26,70)	8 (26,70)	8 (26,70)	
2	8 (13,30)	4 (13,30)	4 (13,30)	
3	1 (1,70)	0 (0,00)	1 (3,30)	
QSOFA				
0	52 (86,70)	28 (93,30)	24 (80,00)	0,226*
1	6 (10,00)	2 (6,70)	4 (13,30)	
2	2 (3,30)	0 (0,00)	2 (6,70)	
COVID RT-PCR				
Negatif	6 (10,00)	3 (10,00)	3 (10,00)	-
Pozitif	54 (90,00)	27 (90,00)	27 (90,00)	
Sağ Üst Lob	48 (80,00)	21 (70,00)	27 (90,00)	0,053*
Sağ Orta Lob	55 (91,70)	28 (93,30)	27 (90,00)	1,000**
Sağ Alt Lob	60 (100,00)	30 (100,00)	30 (100,00)	-
Sol Üst Lob	45 (75,00)	20 (66,70)	25 (83,30)	0,136*
Sol Alt Lob	60 (100,00)	30 (100,00)	30 (100,00)	-
Tüm Loblar	37 (61,70)	15 (50,00)	22 (73,30)	0,063*
Parankimde > %50 Tutulum	21 (35,00)	5 (16,70)	16 (53,30)	0,003*
CT-IS	15,30±3,28 14,00 (13,00-17,00)	14,00±2,13	16,60±3,72	0,002*
Tomografi Bulguları				
Hafif	10 (16,70)	9 (30,00)	1 (3,30)	0,001*
Orta	26 (43,30)	13 (43,30)	13 (43,30)	
Ağır	24 (40,00)	8 (26,70)	16 (53,30)	
Fibrozis	43 (71,70)	21 (70,00)	22 (73,30)	0,774*
Fibrozis Skoru	3,55±3,81 2,00 (0,00-6,00)	1,00 (0,00-5,00)	3,00 (0,00-7,50)	0,176*

*: Pearson Ki-kare testi

** :Fisher Exact testi

***: Mann Whitney U testi

Kontrol tomografi bulgularının pnömoni şiddet gruplarına göre dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Kontrol Tomografi Bulgularının Pnömoni Şiddet Gruplarına Göre Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastalara verilen tedavi çeşitlerinin dağılımı ve pnömoni şiddet gruplarına göre karşılaştırılması Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Ağır pnömonisi olan hastalarda hafif-orta pnömonisi olan hastalara kıyasla high flow-rezervuarlı maske oranı (sırasıyla; %50 ve %6,70; $p<0,001$) ve oksijen tedavisi (sırasıyla; %100 ve %70; $p<0,002$) yüksek saptandı.

Hastaların tamamı favipravir ve antibiyotik kullanmıştır. Bunların yanında %95 oksapap, %75 kortikosteroid, %58,30 immunplazma, %21,70 pulse steroid, %10 plaquenil tedavisi almıştır. Daha az olarak %6,70 kolşisin, %6,70 tocilizumab, %3,30 tromboliz, %3,30 IVIG tedavisi almıştır. Ağır pnömonisi olan hastalarda hafif-orta pnömonisi olan hastalara kıyasla kortikosteroid alanların oranları (sırasıyla; %86,7 ve %63,30; $p<0,037$), pulse steroid alanların oranları (sırasıyla; %33,30 ve %10; $p<0,028$) yüksek saptandı, diğer tedaviler pnömoni şiddetine göre anlamlı farklılık göstermedi. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatış süresi ağır pnömonili hastalarda hafif pnömonili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,021$).

Tablo 4.4. Tedavilerin Hastalardaki Dağılımı ve Pnömoni Şiddetine Göre Karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=60)	Pnömoni		p
		Hafif-Orta (n=30)	Ağır (n=30)	
Favipravir	60 (100,00)	30,00 (100,00)	30 (100,00)	-
Antibiyotik	60 (100,00)	30,00 (100,00)	30 (100,00)	-
Oksapap	57 (95,00)	29 (96,70)	28 (93,30)	1,000**
Kortikosteroid	45 (75,00)	19 (63,30)	26 (86,70)	0,037*
İmmunplazma	35 (58,30)	19 (63,30)	16 (53,30)	0,432*
Pulse Steroid	13 (21,70)	3 (10,00)	10 (33,30)	0,028*
Plaquail	6 (10,00)	5 (16,70)	1 (3,30)	0,195**
Kolşisin	4 (6,70)	0 (0,00)	4 (13,30)	0,112**
Tocilizumab	4 (6,70)	2 (6,70)	2 (6,70)	-
Tromboliz	2 (3,30)	1 (3,30)	1 (3,30)	-
IVİG	2 (3,30)	0 (0,00)	2 (6,70)	0,492**
O ₂ Tedavisi	51 (85,00)	21 (70,00)	30 (100,00)	0,002**
High Flow Rezervuarlı Maske	17 (28,30)	2 (6,70)	15 (50,00)	<0,001*
Servis Yatış Süresi (gün)	10,83±4,42 10,00 (8,00-13,75)	10,00 (8,00-13,00)	10,00 (6,75-14,50)	0,744***
YBÜ Yatışı	8 (13,30)	1 (3,30)	7 (23,30)	0,052**
YBÜ Yatış Süresi (gün)	1,20±3,47 0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,021***

*: Pearson Ki-kare testi

**: Fisher Exact testi

***: Mann Whitney U testi

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 4.5'te detaylı olarak gösterilmiştir. Araştırmaya dahil edilen hastalarda ağır pnömonili grubunda hafif-orta pnömonili grubuna göre kıyasla ortanca ferritin (sırasıyla; 704,05 ve 324,80; $p<0,001$), ortanca LDH (sırasıyla; 385,50 ve 325,00; $p=0,016$), ortanca CRP (sırasıyla; 127,77 ve 45,63; $p<0,001$), ortanca WBC (sırasıyla; 7,79 ve 5,84; $p=0,009$), ortanca NEU (sırasıyla; 6,03 ve 4,62; $p=0,013$), ortanca PLT (sırasıyla; 227,50 ve 182,30; $p=0,023$), ortanca D-Dimer (sırasıyla; 438,50 ve 240,00; $p<0,001$) düzeyleri daha yüksek saptandı, ortanca albümin (sırasıyla; 37,97 ve 39,85; $p=0,037$) düzeyi düşük saptandı. DKK-3 düzeyi ağır pnömonili hasta grubuyla hafif-orta pnömonili hasta grubunun karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Sedim ve fibrinojen ağır pnömonili hasta grubunda daha yüksek saptanmasına rağmen anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer laboratuvar parametrelerinin pnömoni şiddet gruplarına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$)

Tablo 4.5. Laboratuvar Ölçümlerinin Hastalardaki Dağılımı ve Pnömoni Şiddetine Göre Karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=60)	Pnömoni		p
		Hafif-Orta (n=30)	Ağır (n=30)	
Troponin (ug/L)	0,10±0,00 0,10 (0,10-0,10)	0,10 (0,10-0,10)	0,10 (0,10-0,10)	1,000*
CKMB (ug/L)	1,21±0,85 0,90 (0,61-1,45)	1,16 (0,64-1,83)	0,88 (0,60-1,42)	0,446*
PCT	0,18±0,40 0,07 (0,04-0,12)	0,07 (0,04-0,11)	0,07 (0,04-0,13)	0,870*
Ferritin	670,71±770,04 405,60 (213,37-874,50)	324,80 (120,75-494,55)	704,05 (341,75-1342,00)	0,001*
Glukoz(mg/dL)	152,38±61,83 131,95 (110,67-174,57)	127,25 (109,55-176,12)	138,70 (112,87-172,77)	0,745*
Üre (mg/dL)	37,19±22,22 31,05 (24,60-40,92)	30,25 (23,35-38,55)	32,20 (26,62-43,32)	0,584*
Kreatinin (mg/dL)	1,04±0,47 0,97 (0,78-1,16)	1,02 (0,87-1,17)	0,87 (0,71-1,18)	0,133*
Ürik Asit (mg/dL)	4,91±1,95 4,55 (3,50-6,25)	5,05 (3,65-6,50)	4,35 (3,32-5,30)	0,078*
Na (mEq/L)	137,23±3,84 137,00 (135,00-139,00)	136,00 (134,00-138,00)	137,50 (135,75-140,25)	0,128*
K (mEq/L)	4,34±0,40 4,30 (4,09-4,69)	4,27±0,37	4,41±0,42	0,184**
CA (mg/dl)	8,50±0,58 8,47 (8,10-8,86)	8,56 (8,04-8,90)	8,35 (8,11-8,72)	0,511*
P (mg/dL)	3,15±0,82 3,10 (2,60-3,63)	2,96±0,75	3,33±0,86	0,081**
Mg (mg/dL)	2,15±0,25 2,14 (1,98-2,30)	2,08±0,24	2,21±0,25	0,054**
LDH (U/L)	370,83±104,24 349,50 (301,50-432,75)	325,00 (289,75-387,75)	385,50 (331,75-460,00)	0,016*
CPK (U/L)	180,05±232,64 103,00 (54,00-212,75)	126,00 (60,75-229,25)	92,50 (51,25-175,25)	0,211*
T. Protein (g/L)	67,22±5,98 67,10 (62,42-70,95)	67,69±5,56	66,76±6,43	0,553**
Albumin (g/L)	38,91±3,51 39,10 (37,22-41,42)	39,85±3,10	37,97±3,70	0,037**
AST (U/L)	40,73±24,03 33,30 (25,40-50,72)	37,10 (27,32-53,77)	29,30 (22,45-45,10)	0,158*
ALT (U/L)	40,66±34,48 30,15 (18,80-50,65)	30,40 (19,02-49,12)	25,75 (18,45-53,67)	0,853*
CRP (mg/L)	86,70±64,44 70,24 (37,48-129,35)	45,63±29,88	127,77±63,76	<0,001**
WBC (10³/uL)	7,49±3,55 6,88 (4,95-9,04)	5,84 (4,22-8,05)	7,79 (6,03-10,05)	0,009*
NEU (10³/uL)	5,96±3,47 5,22 (3,57-7,45)	4,62 (2,67-6,68)	6,03 (4,34-8,30)	0,013*
LY (10³/uL)	1,12±0,60 1,09 (0,66-1,54)	1,04 (0,52-1,52)	1,09 (0,75-1,68)	0,325*

Tablo 4.5 (Devam): Laboratuvar Ölçümlerinin Hastalardaki Dağılımı ve Pnömoni Şiddetine Göre Karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=60)	Pnömoni		p
		Hafif-Orta (n=30)	Ağır (n=30)	
HG (g/dl)	13,49±1,96 13,65 (12,10-14,70)	13,40±1,63	13,53±2,27	0,721**
HCT (%)	40,76±5,23 41,15 (38,02-44,22)	40,49±4,72	41,03±5,76	0,689**
MCV (fL)	84,12±8,60 86,15 (83,22-89,37)	85,95 (81,77-88,37)	86,80 (83,47-89,95)	0,520*
PLT (10³/uL)	204,90±77,88 208,50 (142,00-254,75)	182,30±66,59	227,50±82,76	0,023**
Sedim (mg/h)	45,00±24,66 41,00 (26,00-68,00)	37,50 (24,50-53,70)	50,50 (26,00-72,25)	0,284*
İNR	1,09±0,17 1,06 (1,00-1,11)	1,06 (1,00-1,10)	1,06 (1,02-1,12)	0,579*
APTT (sec)	30,74±3,96 30,50 (28,42-32,62)	30,40 (28,27-32,47)	30,55 (28,62-32,85)	0,690*
Fibrinojen (mg/dL)	567,54±336,52 555,50 (456,50-657,00)	491,02 (441,02-606,75)	584,50 (513,25-667,75)	0,056*
D Dimer (ng/mL)	433,90±468,74 286,50 (197,50-446,75)	240,00 (139,00-333,50)	438,50 (242,25-800,25)	<0,001*
IGA	2,28±0,89 2,18 (1,58-2,79)	2,30±0,95	2,26±0,84	0,863**
DKK-3 (pg/mL)	1689,03±689,13 1518,00 (1140,25-2310,00)	1497,00 (1061,50-2328,50)	1518,00 (1181,00-2346,50)	0,953*

*: Mann Whitney U testi

** : Independent Sample's T testi

4.2. Tomografi Tutulumuna göre değerlendirilmesi

Laboratuvar ölçümlerinin ilk tomografi şiddetiyle ilişkisi ve tomografi tutulumuna göre dağılımı Tablo 4.6'da verilmiştir.

İlk tomografi şiddetiyle PCT, ferritin, LDH, WBC, NEU, PLT ve fibrinojen değerleri ile arasında pozitif yönlü düşük-orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; r=0,12, p=0,015; r=0,376, p=0,003; r=0,390, p=0,002; r=0,331, p=0,010; r=0,366, p=0,004; r=0,329, p=0,010; r=0,358, p=0,005). İlk tomografi şiddetiyle albümin arasında negatif yönlü, sedim, INR, D-Dimer arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon belirlendi (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,261, p=0,044; r=0,294, p=0,022; r=0,257, p=0,048; r=0,290, p=0,024). İlk tomografi şiddet skoru ile CRP değeri arasında pozitif yönlü orta düzeyde anlamlı korelasyon belirlendi (r=0,478, p=0,001).

Tomografi tutulumlarına göre laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde PCT dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,044$). Bu farkın nedeni orta tutulumu olan hastaların PCT değeri ağır tutulumu olan hastalara göre (sırasıyla 0,06 ve 0,11) daha düşük olmasıydı ($p<0,05$).

Tomografi tutulumuna göre ferritin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,041$). Bu farkın nedeni hafif tutulumu olan hastaların ferritin değeri ağır tutulumu olan hastalara göre (sırasıyla 200,45 ve 505,70) daha düşük olmasıydı ($p=0,024$).

LDH değerinin tomografi tutulumuna göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,012$). Bu farkın nedeni hafif tutulumu olan hastaların LDH değeri ağır tutulumu olan hastalara göre (sırasıyla 309,10 ve 414,66 U/L) daha düşük olmasıydı ($p=0,016$).

CRP değerinin tomografi tutulumuna göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,001$). Bu farkın nedeni ağır tutulumu olan hastaların CRP değeri hafif ve orta tutulumu olan hastalara göre daha yüksek olmasıydı (p değerleri sırasıyla; $p=0,002$; $p=0,007$).

NEU değerinin tomografi tutulumuna göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,041$). Bu farkın nedeni hafif tutulumu olan hastaların NEU değeri ağır tutulumu olan hastalara göre (sırasıyla 3,53 ve 6,11 $10^3/uL$) daha düşük olmasıydı ($p<0,05$).

Fibrinojen değerinin tomografi tutulumuna göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,037$). Bu farkın nedeni hafif tutulumu olan hastaların fibrinojen değeri ağır tutulumu olan hastalara göre (sırasıyla 485,47 ve 615,16 mg/dL) daha düşük olmasıydı ($p=0,033$).

D-Dimer değerinin tomografi tutulumuna göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,041$). Bu farkın nedeni ağır tutulumu olan hastaların D-dimer değeri hafif tutulumu olan hastalara göre (sırasıyla 367,50 ve 235,50 ng/mL) daha düşük olmasıydı ($p=0,045$).

DKK-3 düzeyi ile tomografi şiddeti ve tomografi tutulumu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4.6. Laboratuvar Ölçümlerinin İlk Tomografi Şiddetiyle İlişkisi ve Tomografi Tutulumuna Göre Dağılımı

	İlk Tomografi Şiddeti(CT-IS)		Tomografi Tutulumu			
	r	p*	Hafif (n=10)	Orta (n=26)	Ağır (n=24)	p
CKMB (ug/L)	-0,008	0,952	1,02 (0,49-1,46)	0,89 (0,64-1,83)	0,91 (0,65-1,45)	0,940* *
Pct	0,312	0,015	0,06 (0,04-0,11)	0,06 (0,04-0,09)	0,11 (0,06-0,33)	0,044* *
Ferritin	0,376	0,003	200,45 (134,10-459,42)	393,60 (192,45-908,25)	505,70 (341,50-1073,00)	0,041* *
Glukoz(mg/dL)	0,063	0,631	131,75 (100,92-188,05)	130,50 (120,15-172,92)	133,45 (107,40-184,32)	0,945* *
Üre (mg/dL)	0,233	0,073	28,40 (20,80-35,85)	30,70 (23,87-40,25)	34,35 (27,20-50,20)	0,249* *
Kreatinin (mg/dL)	0,013	0,924	1,04 (0,98-1,17)	0,89 (0,77-1,06)	0,98 (0,75-1,30)	0,131* *
Ürik Asit (mg/dL)	-0,088	0,502	4,10 (2,95-6,60)	5,10 (3,89-5,88)	4,25 (3,12-6,07)	0,451* *
Na (mEq/L)	0,064	0,630	136,00 (134,00-138,50)	137,00 (135,00-139,00)	137,00 (135,00-141,00)	0,709* *
K (mEq/L)	0,142	0,280	4,35±0,28	4,22±0,41	4,45±0,41	0,133* **
Ca (mg/dl)	-0,142	0,279	8,66 (7,92-8,92)	8,47 (8,15-8,96)	8,38 (8,02-8,70)	0,430* *
P (mg/dL)	0,209	0,110	2,95±0,53	2,99±0,68	3,40±1,01	0,146* **
Mg (mg/dL)	0,192	0,142	2,01±0,17	2,19±0,26	2,15±0,25	0,149* **
LDH (U/L)	0,390	0,002	309,10±40,33	354,11±95,88	414,66±115,19	0,012* **
CPK (U/L)	0,026	0,845	119,00 (81,75-169,50)	98,00 (48,75-233,50)	103,00 (56,75-227,75)	0,785* *
T. Protein (g/L)	-0,060	0,649	67,66±5,22	67,34±7,26	66,91±4,85	0,940* **
Albumin (g/L)	-0,261	0,044	40,53±2,43	38,82±4,54	38,34±2,33	0,255* **
AST (U/L)	0,008	0,951	36,35 (17,72-55,85)	29,05 (24,75-52,87)	34,05 (25,80-50,72)	0,873* *
ALT (U/L)	-0,212	0,104	36,60 (26,67-56,87)	33,90 (21,05-55,42)	24,15 (18,15-35,57)	0,219* *
CRP (mg/L)	0,478	0,001	43,67±31,69	70,45±51,27	122,22±70,57	0,001* **
WBC (10 ³ /uL)	0,331	0,010	5,18 (4,04-8,03)	6,33 (4,78-8,44)	8,10 (5,80-10,11)	0,069* *
NEU (10 ³ /uL)	0,366	0,004	3,53 (2,58-5,96)	4,67 (3,31-7,21)	6,11 (4,61-8,60)	0,041* *
LY (10 ³ /uL)	-0,097	0,462	1,02 (0,76-1,38)	1,21 (0,68-1,70)	0,96 (0,57-1,39)	0,581* *
HG (g/Dl)	-0,202	0,122	14,17±1,30	13,80±1,77	12,87±2,25	0,122* **

Tablo 4.6 (Devam): Laboratuvar Ölçümlerinin İlk Tomografi Şiddetiyle İlişkisi ve Tomografi Tutulumuna Göre Dağılımı

	İlk Tomografi Şiddeti (CT-IS)		Tomografi Tutulumu			
	r	p*	Hafif (n=10)	Orta (n=26)	Ağır (n=24)	p
HCT (%)	-0,135	0,303	42,63±2,81	41,35±4,91	39,34±6,06	0,187* *
MCV (fL)	-0,054	0,680	87,15 (80,55-92,67)	86,80(84,42-89,02)	84,40 (77,40-89,27)	0,430* *
PLT (10 ³ /uL)	0,329	0,010	183,40±62,24	86,41±16,94	70,93±14,47	0,184* **
Sedim (mg/h)	0,294	0,022	25,50 (13,75-44,75)	41,00 (26,75-70,00)	53,00 (30,00-74,75)	0,082* *
İNR	0,257	0,048	1,02 (0,96-1,09)	1,07 (1,00-1,11)	1,07 (1,02-1,13)	0,202* *
APTT (sec)	-0,011	0,936	30,50 (28,65-31,85)	30,50 (27,65-33,20)	30,85 (28,47-32,77)	0,928* *
Fibrinojen (mg/dL)	0,358	0,005	485,47±76,70	555,15±126,21	615,16±157,49	0,037* **
D Dimer (ng/mL)	0,290	0,024	235,50 (130,75-258,00)	362,00 (211,00-422,00)	367,50 (204,25-733,25)	0,041* *
IGA	0,204	0,117	2,03 (1,55-2,48)	2,10 (1,48-2,41)	2,69 (1,92-2,98)	0,118* *
DKK-3 (pg/mL)	-0,191	0,143	1592,50 (1061,50-2321,00)	1856,50 (1351,75-2492,50)	1279,00 (863,75-2260,50)	0,213* *

*: Spearman Korelasyon testi

** :Kruskal Wallis testi

***: One-way ANOVA testi

4.3. Fibrozis varlığı açısından değerlendirilmesi

Araştırılmaya dahil edilen hastalara 6 ay sonra fibrozis açısından HRCT çekildi. 60 hastanın 43'ünde fibrozis saptandı. Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik özellikleri fibrozis varlığına göre Tablo 4.7'de karşılaştırıldı. Fibrozis bulunan hastaların yaşı fibrozis bulunmayan hastalara göre (sırasıyla 59 ve 52) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p=0,016). HT, DM ve KAH olan hastalar fibrozis olan grupta daha fazla bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer sosyodemografik özelliklerinin fibrozis varlığına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo 4.7. Sosyodemografik Özelliklerin Fibrozis Varlığına Göre Karşılaştırılması

	Fibrozis		p
	Var (n=43)	Yok (n=17)	
Cinsiyet			
Kadın	19 (44,20)	6 (35,30)	0,529*
Erkek	24 (55,80)	11 (64,70)	
Yaş	59,00 (48,00-63,00)	52,00 (40,50-57,50)	0,016***
BMI	29,76 (26,40-32,03)	31,22 (27,46-34,61)	0,163***
Kan Grubu			0,664*
A Rh+	20 (46,50)	7 (41,20)	
A Rh-	2 (4,70)	8 (11,80)	
B Rh+	5 (11,60)	1 (5,90)	
0 Rh+	12 (27,90)	4 (23,50)	
0 Rh-	2 (4,70)	1 (5,90)	
AB Rh+	2 (4,70)	1 (5,90)	
AB Rh-	0 (0,00)	1 (5,90)	
Komorbidite	25 (58,10)	8 (47,10)	0,437*
Hipertansiyon	18 (41,90)	3 (17,60)	0,076*
Diyabet	13 (30,20)	3 (17,60)	0,518**
KAH	6 (14,0)	0 (0,00)	0,170**
Tiroid Hastalığı	3 (7,00)	1 (5,90)	1,000**
Hiperlipidemi	3 (7,00)	0 (0,00)	0,551**
Nörolojik Hastalık	0 (0,00)	1 (5,90)	0,283**

*: Pearson Ki-kare testi **:Fisher Exact testi ***: Mann Whitney U testi

Çalışmaya alınan hastaların vital bulguları ve semptomları fibrozis varlığına göre Tablo 4.8’de karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Vital Bulguların ve Semptomların Fibrozis Varlığına Göre Karşılaştırılması

	Fibrozis		p
	Var (n=43)	Yok (n=17)	
Ateş	36,70 (36,20-37,10)	36,90 (36,50-37,40)	0,205***
Sistolik Kan Basıncı	128,95±17,13	127,00±11,92	0,669****
Diyastolik Kan Basıncı	73,27±9,57	73,64±7,61	0,888****
Nabız	93,09±14,62	93,17±11,85	0,983****
Saturasyon	88,00 (82,00-91,00)	88,00 (82,50-91,00)	0,941***
Gks			1,000**
14	1 (2,30)	0 (0,00)	
15	42 (97,20)	17 (100,00)	
Dispne	34 (79,10)	13 (76,50)	1,000**
Öksürük	32 (74,40)	11 (64,70)	0,530**
Halsizlik	29 (67,40)	11 (64,70)	0,839*
Yaygın Vücut Ağrısı	20 (46,50)	10 (58,80)	0,390*
Ateş	18 (41,90)	9 (52,90)	0,437*
Eklem Ağrısı	18 (41,90)	8 (47,10)	0,714*

Tablo 4.8 (Devam) : Vital Bulguların ve Semptomların Fibrozis Varlığına Göre Karşılaştırılması

	Fibrozis		p
	Var (n=43)	Yok (n=17)	
Tat Kaybı	16 (37,20)	6 (35,30)	0,890*
İştahsızlık	17 (39,50)	4 (23,50)	0,241*
Üşüme Titreme	6 (14,00)	3 (17,60)	0,704**
Bulantı-Kusma	6 (14,00)	3 (17,60)	0,704**
İshal	6 (14,00)	1 (5,90)	0,661**
Boğaz Ağrısı	4 (9,30)	1 (5,90)	1,000**
Konfüzyon	1 (2,30)	0 (0,00)	1,000**

* Pearson Ki-kare testi **Fisher Exact testi ***: Mann Whitney U testi ****: İndependent Sample's T testi

Çalışmaya dahil edilen COVID-19 hastalarının prognostik faktörler ve tomografi bulguları fibrozis varlığına göre Tablo 4.9'da karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). CURB65 oranı, q SOFA ve NLR fibrozis olan grupta daha yüksek olmasına rağmen anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.9. Prognostik Faktörler ve Tomografi Bulgularının Fibrozis Varlığına Göre Karşılaştırılması

	Fibrozis		p
	Var (n=43)	Yok (n=17)	
NLR	5,15 (2,96-11,34)	4,06 (2,54-8,55)	0,275***
CURB65			
0	21 (48,80)	14 (82,40)	0,085*
1	13 (30,20)	3 (17,60)	
2	8 (18,60)	0 (0,00)	
3	1 (2,30)	0 (0,00)	
QSOFA			
0	36 (83,70)	16 (94,10)	0,225*
1	6 (14,00)	0 (0,00)	
2	1 (2,30)	1 (5,90)	
COVID RT-PCR			
Negatif	5 (11,60)	1 (5,90)	0,665**
Pozitif	38 (88,40)	16 (94,10)	
Pnömoni Şiddeti			
Hafif-Orta	21 (48,80)	9 (52,90)	0,774*
Ağır	22 (51,20)	8 (47,10)	
Sağ Üst Lob	33 (76,70)	15 (88,20)	0,479**
Sağ Orta Lob	40 (93,00)	15 (88,20)	0,616**
Sol Üst Lob	31 (72,10)	14 (82,40)	0,520**
Tüm Loblar	26 (60,50)	11 (64,70)	0,761
Parankimde >%50 Tutulum	17 (39,50)	4 (23,50)	0,241*
İlk Tomografi Şiddeti	14,00 (13,00-17,00)	14,00 (13,00-16,00)	0,817***
Tomografi Bulguları			
Hafif	7 (16,30)	3 (17,60)	0,977*
Orta	19 (44,20)	7 (41,20)	
Ağır	17 (39,50)	7 (41,20)	

*: Pearson Ki-kare testi **:Fisher Exact testi ***: Mann Whitney U testi

Çalışmaya dahil edilen COVID-19 hastalarının aldıkları tedaviler fibrozis varlığına göre Tablo 4.10’da kıyaslandı. YBU yatış süresi fibrozis var olan grupta daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.10 Tedavilerin Hastalardaki Fibrozis Varlığına Göre Karşılaştırılması

	Fibrozis		p
	Var (n=43)	Yok (n=17)	
Favipravir	43 (100,00)	17 (100,00)	-
Antibiyotik	43 (100,00)	17 (100,00)	-
Oksapap	40 (93,00)	17 (100,00)	0,551**
Kortikosteroid	33 (76,70)	12 (70,60)	0,743**
İmmünplazma	26 (60,50)	9 (52,90)	0,594*
Pulse Steroid	11 (25,60)	2 (11,80)	0,314**
Plaquail	4 (9,30)	2 (11,80)	1,000**
Kolşisin	3 (7,00)	1 (5,90)	1,000**
Tocilizumab	2 (4,70)	2 (11,80)	0,371**
Tromboliz	2 (4,70)	0 (0,00)	1,000**
IVIG	2 (4,70)	0 (0,00)	1,000**
O ₂ Tedavisi	38 (88,40)	13 (76,50)	0,256**
High Flow Rezervuarlı Maske	15 (34,90)	2 (11,80)	0,112**
Servis Yatış Süresi (gün)	11,00±4,28	10,41±4,86	0,646***
YBÜ Yatış Süresi (Gün)	8 (18,60)	0 (0,00)	0,091**

*: Pearson Ki-kare testi

** : Fisher Exact testi

***: Independent Sample’s T testi

Araştırmaya alınan hastaların laboratuvar ölçüm sonuçları fibrozis varlığına göre gruplandırılarak karşılaştırıldı. Fibrozis olan grupla olmayan grup karşılaştırıldığında Mg (sırasıyla; 2,10 ve 2,26; $p=0,028$), ALT (sırasıyla; 25,60 ve 36; $p=0,009$), HCT (sırasıyla; 40,90 ve 42,80; $p=0,028$) daha düşük saptanmıştır. D-dimer ölçüm değerleri ise fibrozis olan grupta fibrozis olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p=0,018$). Diğer laboratuvar parametrelerinin fibrozis varlığına göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Laboratuvar Ölçümlerinin Fibrozis Varlığına Göre Karşılaştırılması

	Fibrozis		p
	Var (n=43)	Yok (n=17)	
Troponin (ug/L)	0,10 (0,10-0,10)	0,10 (0,10-0,10)	1,000*
CKMB (ug/L)	0,95 (0,64-1,45)	0,85 (0,48-1,62)	0,403*
Pct	0,07 (0,04-0,14)	0,07(0,04-0,12)	0,817*
Ferritin	453,00 (243,00-828,00)	328,00 (143,45-1135,00)	0,594*
Glukoz(mg/dL)	135,00 (113,90-176,30)	125,80 (104,10-171,45)	0,512*
Üre (mg/dL)	33,30 (24,00-44,00)	28,60 (24,70-33,35)	0,070*
Kreatinin (mg/dL)	0,97 (0,76-1,21)	0,96 (0,82-1,16)	0,755*
Ürik Asit (mg/dL)	4,50 (3,50-6,30)	5,10 (3,45-5,85)	0,922*
Na (mEq/L)	137,00 (135,00-139,00)	136,00 (135,00-139,50)	0,723*
K (mEq/L)	4,31±0,37	4,39±0,47	0,496**
CA (mg/dl)	8,49 (7,97-8,80)	8,44 (8,19-8,89)	0,646*
P (mg/dL)	3,13±0,88	3,19±0,69	0,786**
Mg (mg/dL)	2,10±0,25	2,26±0,21	0,028**
LDH (U/L)	345,00 (301,00-436,00)	332,00 (239,00-347,50)	0,706*
CPK (U/L)	95,00 (54,00-194,00)	169,00 (22,00-523,50)	0,265*
T. Protein (g/L)	66,57±5,84	68,87±6,17	0,181**
Albumin (g/L)	39,00 (37,30-40,60)	40,00 (35,65-43,00)	0,491*
AST (U/L)	30,00 (25,10-43,40)	40,30 (28,15-68,55)	0,091*
ALT (U/L)	25,60 (15,90-41,30)	36,00 (30,25-65,40)	0,009*
CRP (mg/L)	71,61 (39,61-130,00)	59,51 (23,04-119,80)	0,605*
WBC (10 ³ /uL)	6,77 (4,81-9,05)	7,24 (5,59-9,20)	0,533*
NEU (10 ³ /uL)	5,30 (3,26-7,42)	4,67 (3,77-7,48)	0,948*
LY (10 ³ /uL)	0,98 (0,64-1,52)	1,24 (0,76-1,66)	0,209*
HG (g/Dl)	13,60 (12,10-14,40)	14,10 (12,75-16,00)	0,079*
HCT (%)	40,90 (37,00-43,20)	42,80 (40,15-47,65)	0,028*
MCV (fL)	86,00 (83,10-89,30)	86,70 (77,00-90,70)	0,941*
PLT (10 ³ /uL)	202,90±79,63	209,94±75,39	0,756**
Sedim (mg/h)	45,00 (32,00-70,00)	28,00 (20,00-61,00)	0,081*
İNR	1,07 (1,01-1,11)	1,06 (0,97-1,11)	0,639*
APTT (sec)	30,30 (28,20-32,40)	30,60 (29,35-32,95)	0,571*
Fibrinojen (mg/dL)	536,00 (444,00-645,00)	562,00 (475,00-700,00)	0,290*
D Dimer (ng/mL)	364,00 (231,00-539,00)	216,00 (140,00-311,00)	0,018*
IGA	2,18 (1,58-2,75)	2,18 (1,73-2,85)	0,762*
DKK-3 (pg/mL)	1519,00 (1140,00-2432,00)	1510,00 (1039,50-2242,50)	0,922*

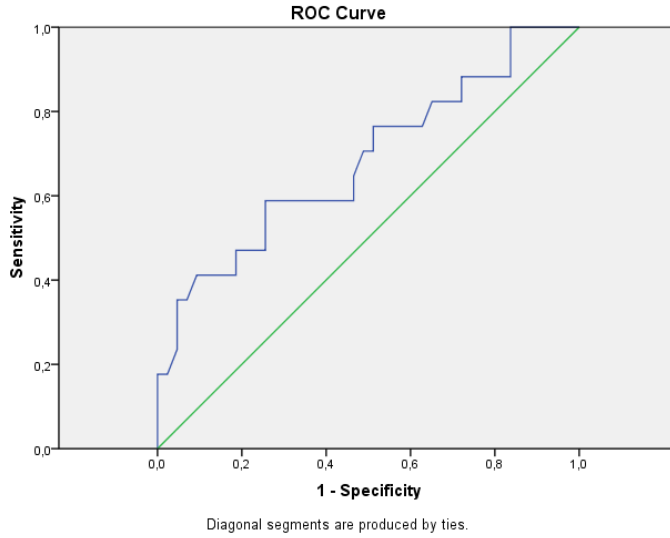
*: Mann Whitney U testi

**: Independent Sample's T testi

HCT düzeyinin fibrozis varlığında tanısal değeri olduğu saptandı (AUC=0,68, p=0,029) (Şekil 4.2). HCT düzeyi için önerilen sınır değerler Tablo 4.12’de gösterilmiştir. %40,95 değeri için HCT’in sensitivitesi %70,6, spesifitesi %51,2 saptanmıştır.

Tablo 4.12. HCT İçin nerilen Sınır Değerler

Sınır Değeri	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
40,95	70,6	51,2	63,6	18,5
41,05	64,7	53,5	64,5	20,7
41,25	58,8	58,1	64,3	21,9

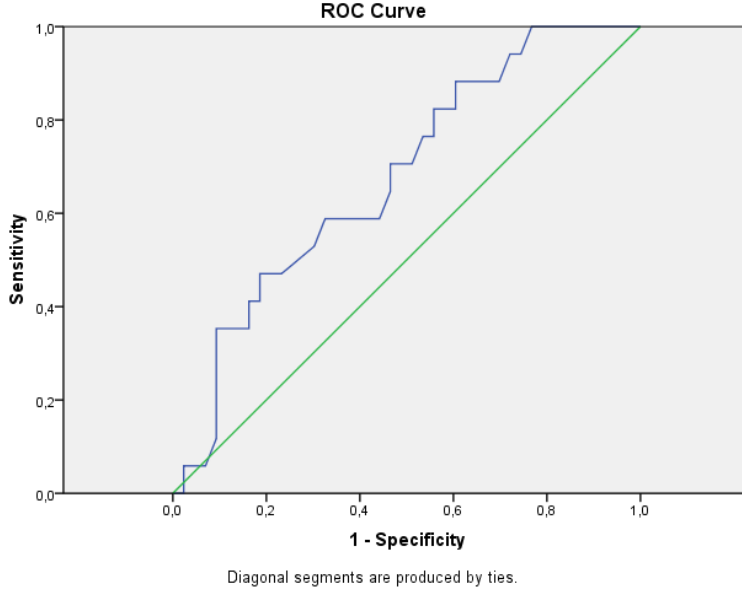


Şekil 4.2. HCT Düzeyi Sınır Değerlerinin ROC Eğrisi

Mg düzeyinin fibrozis varlığında tanısal değeri olduğu saptandı (AUC=0,67, p=0,033) (Şekil 4.3). Mg düzeyi için önerilen sınır değerler Tablo 4.13'te gösterildi. 2,11 mg/dL düzeyinde Mg'un sensitivitesi %70,6, spesifitesi %51,2 saptanmıştır.

Tablo 4.13. Mg İçin nerilen Sınır Değerler

Sınır Değeri	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
2,11	70,6	51,2	64,7	19,2
2,13	64,7	53,5	62,5	17,9
2,14	58,8	55,8	64,5	20,7



Şekil 4.3. Mg Düzeyi Sınır Değerlerinin ROC Eğrisi

Çalışmamızdaki COVID-19 hastalarının fibrozis skorlarının tomografi bulgularına ve YBÜ yatış durumuna göre dağılımı ile YBÜ yatış günü arasındaki ilişki incelenmiştir. Tomografi tutulumuna göre fibrozis skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,646$). YBÜ yatış yapılan hastalarda fibrozis skoru YBÜ yatış olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,022$). Fibrozis skoru ile YBÜ yatış günü arasında pozitif yönde düşük-orta derecede anlamlı korelasyon tespit edildi ($r=0,312$, $p=0,015$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Fibrozis Skorlarının Tomografi Bulgularına ve YBÜ Yatış Durumuna Göre Dağılımı ile YBÜ Yatış Günü Arasındaki İlişki

	n	Fibrozis Skoru					p	r
		Ortanca	1.çeyrek	3.çeyrek	Minimum	Maximum		
Tomografi Bulguları								
Hafif	10	1,00	0,00	4,25	0,00	10,00	0,646**	
Orta	26	3,50	0,00	6,00	0,00	10,00		
Ağır	24	2,00	0,00	6,00	0,00	14,00		
YBÜ Yatışı								
Var	8	6,00	0,00	5,00	0,00	14,00	0,022*	
Yok	52	1,50	1,75	10,75	1,00	14,00		
YBÜ Yatış Süresi (Gün)							0,312*** *	0,015

*: Mann Whitney U testi

**: Kruskal Wallis testi

***: Speraman Korelasyon testi

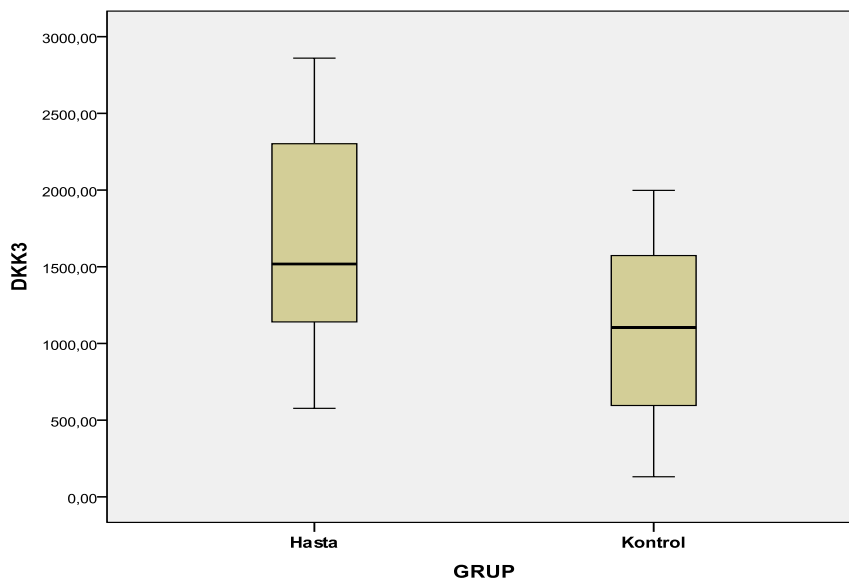
4.4. Serum DKK3 Düzeyi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya COVID 19 pnömoni tanısı ile takip edilen 60 kişilik hasta grubu ve herhangi bir sağlık problemi olmayan 60 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet, yaş ve DKK-3 değerleri Tablo 4.15'te karşılaştırıldı. Hasta grubunun %41,70'i (n=25) kadın, %58,30'u (n=35) erkek olarak kontrol grubuyla aynı bulundu. Hasta grubunun yaş ortancası 56,50 (45,25-62,00) yıl, kontrol grubunun 56,00 (46,25-62,00) yıl olarak istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0,925). DKK-3 değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre (sırasıyla 1518 ve 1104 pg/mL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p<0,001). Hasta ve kontrol grubundaki DKK-3 değerlerinin dağılımı Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Hasta ve Kontrol Grubunda Cinsiyet, Yaş ve DKK-3 Değerlerinin Dağılımı

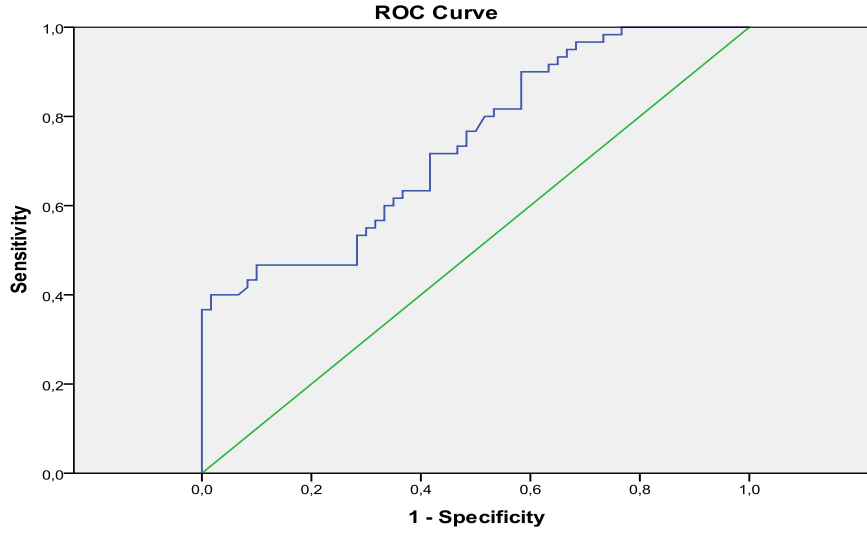
	Hasta (n=60)	Kontrol (n=60)	p
Cinsiyet			
Kadın	25 (41,70)	25 (41,70)	-
Erkek	35 (58,30)	35 (58,30)	
Yaş (yıl)	56,50 (45,25-62,00)	56,00 (46,25-62,00)	0,925*
DKK3	1518,00 (1140,25-2310,00)	1104,00 (592,75-1582,50)	<0,001*

*: Mann Whitney U testi



Şekil 4.4. Hasta ve Kontrol Grubunda DKK3 Dağılımı

ROC analizinde 1340,50 pg/mL veya üzerindeki DKK-3 eşik değerlerin hastalık varlığını %63,3 sensitivite ve %63,3 spesifite ile öngörebileceği gösterildi. Eğri altında kalan alan 0,739 ($p<0,001$, Güven Aralığı:0,652-0,826) olarak bulundu (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: DKK3 Değerlerinin ROC Analizi

Tablo 4.16. Covid-19 Pnömonisini Öngörmeye DKK-3 Düzeyi İçin Önerilen Sınır Değerler

Sınır Değeri	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
1104,00	76,7	50,0	60,5	68,2
1202,00	70,0	58,3	62,7	66,0
1340,50	63,3	63,3	61,3	62,1

Çalışmaya alınan hastalardaki DKK-3 ölçüm değerlerinin sosyodemografik özelliklere göre dağılımı Tablo 4.17’de sunuldu. Koroner arter hastalığı (KAH) olanlardaki DKK-3 değeri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,028$). Diğer sosyodemografik özelliklere göre DKK-3 dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.17. Hastalardaki DKK-3 Değerlerinin Sosyodemografik Özelliklere Göre Dağılımı

	n	DKK3					p
		Ortanca	1.çeyrek	3.çeyrek	Minimum	Maximum	
Cinsiyet							
Kadın	25	1758,00	1202,00	2444,00	647,00	2860,00	0,600*
Erkek	35	1517,00	1075,00	2286,00	577,00	2846,00	
Kan Grubu							
A Rh+	27	1773,00	1209,00	2616,00	577,00	2860,00	0,626**
A Rh-	4	1976,00	1252,00	2766,00	1238,00	2766,00	
B Rh+	6	1388,00	988,00	1768,25	727,00	2786,00	
0 Rh+	16	1322,50	901,50	2061,75	704,00	2467,00	
0 Rh-	3	2020,00	911,00	-	911,00	2132,00	
AB Rh+	3	1950,00	1021,00	-	1021,00	2088,00	
AB Rh-	1	2199,00	2199,00	2199,00	2199,00	2199,00	
Komorbidite							
Var	33	1429,00	1108,00	2165,50	647,00	2667,00	0,184*
Yok	27	1811,00	1140,00	2616,00	577,00	2860,00	
Hipertansiyon							
Var	21	1429,00	1202,00	2302,00	647,00	2860,00	0,816*
Yok	39	1773,00	1075,00	2432,00	577,00	2846,00	
Diyabet							
Var	16	1945,50	1307,75	2540,75	693,00	2860,00	0,158*
Yok	44	1456,00	1075,00	2127,75	577,00	2846,00	
KAH							
Var	6	1087,00	707,00	1511,25	647,00	1758,00	0,028*
Yok	54	1658,50	1181,50	2438,00	577,00	2860,00	
Tiroid Hastalığı							
Var	4	1268,50	952,00	1504,75	911,00	1519,00	0,253*
Yok	56	1651,00	1144,00	2403,50	577,00	2860,00	
Hiperlipidemi							
Var	3	885,00	647,00	-	647,00	1519,00	0,100*
Yok	57	1544,00	1147,00	2375,00	577,00	2860,00	
Pnömoni							
Hafif-Orta	30	1497,00	1061,50	2328,50	577,00	2860,00	0,953*
Ağır	30	1518,00	1181,50	2346,50	647,00	2786,00	

*: Mann Whitney U testi

**: Kruskal Wallis testi

Hastalarda DKK-3 parametresi ile yaş, vücut kitle indeksi (BMI), vital bulgular ve prognostik faktörle arasındaki ilişki incelendi. Ateş ile DKK-3 arasında negatif yönde düşük-orta derecede anlamlı bir ilişki tespit edildi ($r=-0,366$, $p=0,004$). Diğer parametreler ile DKK-3 arasında anlamlı bir ilişki belirlenmedi ($p<0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. DKK-3 ile Hasta Özellikleri Arasındaki İlişki

	DKK3	
	r	p*
Yaş	-0,155	0,382
BMI	-0,028	0,833
Ateş	-0,366	0,004
Sistolik Kan Basıncı	0,155	0,237
Diastolik Kan Basıncı	0,128	0,331
Nabız	0,246	0,058
Saturasyon	-0,010	0,937
NLR	0,160	0,221
İlk Tomografi Şiddeti	-0,191	0,143
Fibrozis Skoru	0,029	0,825
Servis Yatış Süresi (gün)	-0,015	0,909
YBÜ Yatış Süresi (gün)	-0,143	0,276

*: Spearman Korelasyon test

Çalışmaya alınan hastalardaki DKK-3 ölçüm değerlerinin Glaskow koma skalası (GKS) ve semptomlara göre dağılımı incelendi. Dispne ve iştahsızlık semptomları varlığında DKK-3 skorlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla; p=0,040, p=0,049). Diğer semptomlara göre DKK-3 dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. DKK-3 Ölçüm Değerlerinin GKS ve Semptomlara Göre Dağılımı

	n	DKK3					p
		Ortanca	1.çeyrek	3.çeyrek	Minimum	Maximum	
Gks							
14	1	1075,00	-	-	-	-	0,433*
15	59	1519,00	1141,00	2318,00	577,00	2860,00	
Dispne							
Var	47	1429,00	1075,00	2286,00	577,00	2846,00	0,040*
Yok	13	2115,00	1630,00	2557,00	848,00	2860,00	
Öksürük							
Var	43	1519,00	1075,00	2432,00	577,00	2860,00	0,825*
Yok	17	1462,00	1202,00	2302,00	647,00	2786,00	
Halsizlik							
Var	40	1513,50	1143,25	2540,75	577,00	2860,00	0,505*
Yok	20	1658,50	1091,50	2002,50	647,00	2658,00	
Yaygın Vücut Ağrısı							
Var	30	1518,00	1092,75	2356,75	577,00	2860,00	0,976*
Yok	30	1527,00	1124,50	2346,50	647,00	2786,00	
Ateş							
Var	27	1427,00	885,00	2115,00	647,00	2803,00	0,124*
Yok	33	1773,00	1294,00	2461,00	577,00	2860,00	
Eklem Ağrısı							
Var	26	1518,00	1092,75	2626,50	577,00	2860,00	0,777*
Yok	34	1527,00	1124,50	2228,75	647,00	2786,00	
Tat Kaybı							
Var	22	1483,50	1044,00	2178,50	693,00	2786,00	0,673*
Yok	38	1651,00	1140,75	2438,00	577,00	2860,00	
İştahsızlık							
Var	21	1238,00	806,00	2209,00	577,00	2860,00	0,049*
Yok	39	1803,00	1294,00	2456,00	781,00	2846,00	
Üşüme Titreme							
Var	9	1209,50	1107,50	1638,50	704,00	2286,00	0,111*
Yok	51	1773,00	1141,00	2456,00	577,00	2860,00	
Bulantı-Kusma							
Var	9	2318,00	1329,00	2745,00	704,00	2860,00	0,055*
Yok	51	1462,00	1140,00	2115,00	577,00	2846,00	
İshal							
Var	7	1238,00	911,00	2020,00	885,00	2132,00	0,219*
Yok	53	1544,00	1147,00	2444,00	577,00	2860,00	
Boğaz Ağrısı							
Var	5	1140,00	635,00	2066,50	577,00	2616,00	0,169*
Yok	55	1544,00	1153,00	2318,00	647,00	2860,00	
Konfüzyon							
Var	1	1075,00	-	-	-	-	0,433*
Yok	59	1519,00	1141,00	2318,00	577,00	2860,00	

*: Mann Whitney U testi

Hastalarda ölçülen DKK-3 parametre değerinin prognostik faktörlere ve tomografi tutulumuna göre dağılımı Tablo 4.20’de verildi DKK-3 ölçüm değerinin prognostik faktörlere ve tomografi tutulumuna göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.20. DKK-3 Değerinin Prognostik Faktörlere ve Tomografi Tutulumuna Göre Dağılımı

	n	DKK3					p
		Ortanca	1.çeyrek	3.çeyrek	Minimum	Maximum	
CURB65							
0	35	1517,00	1075,00	2456,00	577,00	2846,00	0,792**
1	16	1788,00	1219,75	2271,50	727,00	2658,00	
2	8	1474,00	1202,00	2454,75	885,00	2860,00	
3	1	1075,00	-	-	-	-	
QSOFA							
0	52	1531,50	1140,25	2403,50	577,00	2860,00	0,183**
1	6	1593,50	1407,50	2265,75	1349,00	2667,00	
2	2	889,50	704,00	-	1075,00	1075,00	
COVID RT-PCR							
Negatif	6	2121,50	1232,75	2711,50	884,00	2860,00	0,281*
Pozitif	54	1513,50	1123,75	2220,75	577,00	2846,00	
Sağ Üst Lob							
Var	48	1518,00	1091,50	2310,00	577,00	2846,00	0,803*
Yok	12	1610,00	1143,25	2449,25	1021,00	2860,00	
Sağ Orta Lob							
Var	55	1758,00	1141,00	2432,00	577,00	2860,00	0,144*
Yok	5	1153,00	986,00	1486,00	951,00	1510,00	
Sol Üst Lob							
Var	45	1450,00	1075,00	2302,00	577,00	2846,00	0,107*
Yok	15	1902,00	1427,00	2616,00	885,00	2860,00	
Tüm Loblar							
Var	37	1450,00	993,00	2375,00	577,00	2846,00	0,403*
Yok	23	1758,00	1153,00	2199,00	885,00	2860,00	
Parankimde >%50 Tutulum							
Var	21	1519,00	993,00	2444,00	647,00	2860,00	0,816*
Yok	39	1517,00	1153,00	2132,00	577,00	2846,00	
Tomografi Bulguları							
Hafif	10	1592,50	1061,50	2321,00	577,00	2846,00	0,213**
Orta	26	1856,50	1351,75	2492,50	884,00	2786,00	
Ağır	24	1279,00	863,75	2260,50	647,00	2860,00	
Fibrozis							
Var	43	1519,00	1140,00	2432,00	577,00	2860,00	0,922*
Yok	17	1510,00	1039,50	2242,50	693,00	2846,00	

*: Mann Whitney U testi

** : Kruskal Wallis testi

Hastalarda ölçülen DKK-3 değerinin verilen tedaviye göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. DKK3 Değerinin Tedaviye Göre Dağılımı

	n	DKK3					p
		Ortanca	1.çeyrek	3.çeyrek	Minimum	Maximum	
Oksapar							
Var	57	1517,00	1140,00	2302,00	577,00	2860,00	0,898*
Yok	3	1758,00	727,00	-	727,00	2467,00	
Kortikosteroid							
Var	45	1510,00	1140,50	2225,00	647,00	2860,00	0,772*
Yok	15	1803,00	1075,00	2456,00	577,00	2846,00	
İmmunplazma							
Var	35	1902,00	1075,00	2318,00	577,00	2860,00	0,637*
Yok	25	1450,00	1168,00	2213,50	647,00	2846,00	
Pulse Steroid							
Var	13	1773,00	1217,50	2392,50	911,00	2687,00	0,467*
Yok	47	1462,00	1075,00	2286,00	577,00	2860,00	
Plaquail							
Var	6	1971,50	1276,75	2371,50	577,00	2628,00	0,588*
Yok	54	1489,50	1123,75	2346,50	647,00	2860,00	
Kolşisin							
Var	4	1710,50	1235,50	1938,00	1141,00	1950,00	1,000*
Yok	56	1513,50	1091,25	2403,00	577,00	2860,00	
Tocilizumab							
Var	4	2032,50	1559,25	2243,25	1429,00	2286,00	0,413*
Yok	56	1513,50	1091,50	2403,50	577,00	2860,00	
Tromboliz							
Var	2	1329,50	1140,00	-	1140,00	1519,00	0,572*
Yok	58	1530,50	1124,50	2346,50	577,00	2860,00	
IVIG							
Var	2	2567,00	2467,00	-	2467,00	2667,00	0,081*
Yok	58	1513,50	1123,75	2220,75	577,00	2860,00	
O₂ Tedavisi							
Var	51	1519,00	1141,00	2286,00	647,00	2860,00	0,918*
Yok	9	1427,00	934,00	2542,00	577,00	2846,00	
High Flow Rezervuarlı Maske							
Var	17	1517,00	993,00	2019,00	704,00	2616,00	0,286*
Yok	43	1544,00	1153,00	2456,00	577,00	2860,00	
YBÜ Yatışı							
Var	8	1389,00	1091,25	1698,25	781,00	2616,00	0,322*
Yok	52	1658,50	1144,00	2403,50	577,00	2860,00	

*: Mann Whitney U testi

Çalışmaya alınan hasta grubundaki DKK3 değerleri ile laboratuvar ölçümleri arasındaki ilişki incelendi ve anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Hastalardaki DKK3 Değerleri ile Laboratuvar Ölçümleri Arasındaki İlişki

	DKK3	
	r	p*
Troponin (ug/L)	-	-
CKMB (ug/L)	0,033	0,800
Pct	0,001	0,999
Ferritin	-0,127	0,334
Glukoz(mg/dL)	0,249	0,055
Üre (mg/dL)	0,027	0,838
Kreatinin (mg/dL)	0,002	0,989
Ürik Asit (mg/dL)	0,031	0,813
Na (mEq/L)	0,092	0,483
K (mEq/L)	-0,110	0,401
CA (mg/dl)	-0,059	0,657
P (mg/dL)	-0,002	0,989
Mg (mg/dL)	-0,175	0,181
LDH (U/L)	0,096	0,465
CPK (U/L)	-0,149	0,254
T. Protein (g/L)	-0,033	0,805
Albumin (g/L)	0,048	0,713
AST (U/L)	-0,171	0,192
ALT (U/L)	0,025	0,852
CRP (mg/L)	-0,080	0,542
WBC (10³/uL)	-0,061	0,644
NEU (10³/uL)	-0,006	0,965
LY (10³/uL)	-0,206	0,115
HG (g/Dl)	0,111	0,398
HCT (%)	0,113	0,391
MCV (fL)	0,055	0,678
PLT (10³/uL)	-0,036	0,787
Sedim (mg/h)	0,166	0,206
İNR	-0,048	0,717
APTT (sec)	-0,112	0,395
Fibrinojen (mg/dL)	-0,082	0,531
D Dimer (ng/mL)	-0,042	0,748
IGA	-0,072	0,586

*: Spearman Korelasyon testi

5.TARTIŞMA

İlk olarak Çin'de ortaya çıkan daha sonra tüm dünyaya hızlıca yayılan son 10 yılın en büyük salgını olan COVID-19 klinik belirtileri asemptomatik olabileceği gibi ARDS, multi-organ yetmezliğine hatta ölüme kadar gidecek ağır semptomlarla seyredebilir.⁶⁷ Aşı ve tedavi çalışmaları devam ederken birçok ülkeyi sosyal ve ekonomik yönden etkisi altına alan COVID-19 seyri ve uzun vadeli etkilerinin SARS ve MERS'inkine benzer olması beklenmektedir.³³ İyileşen SARS hastalarından alınan takip verileri, pulmoner interstisyel fibrozis dahil olmak üzere radyolojik ve fonksiyonel değişiklikler olduğunu göstermiştir.¹⁹⁴ COVID-19 orta ve uzun vadeli sonuçlarını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Artan sayıda çalışma, COVID-19 enfeksiyonunun daha uzun vadeli sonuçlarının, kalıcı ve hatta ilerleyici hastalık potansiyeli olan bir hasta alt grubunda pulmoner fibrozis içerdiğini göstermiştir.^{170,171} Uzun dönem sekelleri erken dönemde tespit edip tedavi etmek hem ülke ekonomisi için hem de toplum sağlığı için önem arz etmektedir. Bu nedenle uzun vadeli sekel olasılığını tahmin etmek için biyomarker arayışına girilmiştir. Çalışmamızda hafif-orta ve ağır pnömoni olan hastalardan erken dönemde aldığımız DKK3 parametresi değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır ve yine bu hasta grubunda 6 ay sonra çektiğimiz HRCT ile pulmoner fibrozisi gösterip göstermediğini ve hastalığın prognozu ile ilişkisini amaçladık.

Araştırmamıza dahil edilen 60 hastanın %41,7'si kadın, %58,3'ü erkekti. Çalışmamızda ağır pnömonili hasta grubuyla hafif-orta pnömonili hasta grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmasa da yapılan meta-analiz çalışmalarında hastaneye yatan hastalarda erkek popülasyonun kadın popülasyonuna göre daha fazla olduğu ve prognozda önemli bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{3,80}

Hasta popülasyonunun ortalama yaşı 54,05±9,16 olarak bulundu. Wang ve ark'nın hastaneye yatırılan 138 hastada yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 56 yıl olarak tespit edilmiş olup çalışmamızı destekler niteliktedir.⁶⁶ 463 hastanın dahil edildiği daha geniş çaplı bir çalışmada ise yaş ortalaması 57,5 olarak tespit edilmiştir.¹⁹⁵

Araştırmaya alınan hastalarımızın %55'inde ek hastalık mevcuttu. Hastalarımızın %35'inde hipertansiyon, %26,7'sinde DM, %10'unda KAH ve %6,7'sinde tiroid rahatsızlığı tespit edilmiştir. Hem hafif-orta ve ağır pnömoni hem de fibrozis olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Khan ve ark'nın yaptığı 27 670 hastayı içeren geniş çapta bir meta-analiz çalışmada COVID-19 hastalarında önceden var olan en yaygın komorbiditeler hipertansiyon (%39,5), kardiyovasküler hastalık (%12,4) ve diyabet (%25,2)

tespit edilmiş olup çalışmamızla benzer orandadır. Yine bu çalışmada komorbiditesi olan COVID-19 hastalarında mortalitenin daha fazla olacağı gösterilmiştir.¹⁹⁶

Araştırmamıza dahil edilen hastalarımızda en fazla tespit edilen kan grubu %45,00 ile A Rh + tespit edildi. Zhao ve ark'nın Wuhan'da hastaneye yatan 2173 hastada AB0 kan grubu ile COVID-19 enfeksiyonu arasındaki bağlantıyı gösterdiği çalışmada A grubu %37,8 tespit edilmiş olup A grubu olmayan gruba göre COVID-19 için daha yüksek bir riskle ilişkilendirilmiştir.¹⁹⁷

Çalışmamızda hafif-orta ve ağır pnömoni ile yatırdığımız hastalarda en sık görülen semptomlar dispne (%78,30), öksürük (%71,70), halsizlik (%66,70), yaygın vücut ağrısı (%50), ateş (%45) idi. Madrid'te 1549 yatan hastada yapılan bir çalışmada başvuru anında en sık görülen semptomlar ateş (%75,3), öksürük (%65,7) ve dispne (%58,1) olduğu görülmüştür.¹⁹⁸ Araştırmamızda ağır pnömonili hastalarda hafif-orta pnömonili hastalara göre dispne varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Vital bulgular açısından değerlendirildiğinde saturasyon ölçümü ağır pnömonide (%83) hafif-orta pnömoniyeye (%91) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Xie ve ark'nın 140 hastada yaptığı bir çalışmada hipoksemi hastane içi mortaliteyle ilişkilendirildi.¹⁹⁹ Bu da akciğer parankiminde infiltrasyonun artmasına sekonder hipoksinin derinleştiğini düşündürmektedir. 61 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ayaktan takip edilen, serviste ve yoğun bakımda yatan hastalar klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesine sevk edilen hastalar daha düşük SpO₂ oranları ile başvurduğu tespit edilmiştir.²⁰⁰

Çalışmamızda hematolojik parametreler açısından değerlendirildiğinde ağır pnömonili hastalarda, hafif-orta pnömonili hastalara göre WBC, NEU ve PLT değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Hindistan'da yapılan 200 hastanın katıldığı bir çalışmada klinik olarak hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmış ve hematolojik parametreler prognostik açıdan değerlendirilmiştir. Bu çalışmada WBC ve NEU ağır hasta olan grupta hafif ve orta semptomlarla başvuranlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır, PLT değerinde ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.²⁰¹ Li ve ark'nın 25 ölen hastada retrospektif yaptığı bir çalışmada hastaların %68'inde ve %72'sinde artmış WBC ve NEU sayısı gözlenmiştir.²⁰² Seyit ve ark'nın acil servise başvuran 233 hastanın 110'u SARS-CoV-2 PCR pozitif, 123'nün ise SARS-CoV-2 PCR negatif saptanmış ve bu iki grubun karşılaştırılmasında pozitif olan hasta grubunda PLT negatif gruba göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır.²⁰³ Çalışmamızda ise bu durumun tam tersi tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada pozitif olan grupta NLR anlamlı

derecede yüksek saptanmıştır, çalışmamızda ağır pnömonili ve hafif/orta pnömonili hasta grubunda NLR 'de anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çin'de 1099 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ağır hastalığı olanlarda olmayanlara göre belirgin lenfopeni saptanmış olup çalışmamızda lenfopeni açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.⁸⁷

Araştırmamızda ağır pnömonili hastalarda hafif-orta pnömonili hastalara göre CRP değeri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. 140 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada CRP seviyesi başvuru anında %65 arttığı tespit edilmiş olup CRP > 41,8 mg/L olan hastaların ciddi komplikasyonları olma olasılığı daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. CRP'nin COVID-19'un şiddetini tahmin etmek için kullanılabileceği gösterilmiştir.²⁰⁴ Huang ve ark'nın 25 çalışma 5530 hastanın meta-analiz çalışmasında yüksek CRP'nin artan ciddi COVID-19 riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. ≥ 10 mg/L'lik tek bir kesme noktasının toplu analizi, %51 (%18-84) duyarlılık ve %88 (%70-95) özgüllük ile sonuçlanmıştır.²⁰⁵

Chen ve ark'nın 21 hastada yaptığı retrospektif bir çalışmada şiddetli ve orta dereceli COVID-19'un klinik ve immünolojik özelliklerini incelenmiştir. Ağır vakalarda ferritin değeri orta vakalara göre belirgin olarak daha yüksek tespit edilmiştir.²⁰⁶ Çalışmamızda ferritin değeri ağır pnömonili hastalarda hafif-orta gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Kaushal ve ark'nın 163 çalışmada yaptığı geniş çaplı bir meta-analizde serum ferritin düzeyini COVID-19 pozitif ile negatif, hafif ve orta hastalık ile şiddetli ve kritik hastalığı, ölen ve hayatta kalan, organ tutulumu, YBÜ ve mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalarda karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda COVID-19 pozitif olanlarda negatife göre, ağır ve şiddetli hastalığı olanların hafif ve orta hastalığı olanlara göre, ölenlerin sağ kalanlara göre, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyanların duymayanlara göre ferritin düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca böbrek tutulumu olan COVID-19 hastalarında da daha yüksek ferritin seviyesi tespit edilmiştir.²⁰⁷

Huang ve ark'nın 299 hastada yaptığı retrospektif bir çalışmada 106 hastada (%35,5) hipoalbumine saptanmıştır. Bu çalışmada hayatta kalanlar ve kalmayanlar arasında anlamlı derecede albumin farkı tespit edilmiştir (37.6 ± 6.2 'ye karşı 30.5 ± 4.0 $P < 0.001$). Bu retrospektif çalışmada, serum albumin düzeyinin < 35 g/L olması bağımsız olarak COVID-19'da ölüm riskini en az 6 kat arttırdığını ortaya koymuştur.²⁰⁸ Yine bizim çalışmamızda da ağır pnömonili hastalarda hafif-orta pnömonili hastalara göre albumin düzeyi anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

LDH düzeyi çalışmamızda ağır pnömonili hastalarda hafif-orta pnömonili hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. 1751 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada hastalar LDH yüksek ve LDH düşük-normal diye iki gruba ayrılmıştır. Yüksek LDH grubunda hastane içi mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yine yüksek LDH grubunun, normal ve düşük LDH grubuna göre şiddetli hastalığa dönüşme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında artan LDH seviyesi, daha yüksek negatif klinik prognoz riski ve daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir.²⁰⁹

COVID-19'da prognozu göstermede önemli bir parametre olan D-Dimer, yaptığımız çalışma sonucunda ağır pnömonili hastalarda hafif-orta pnömonili hastalara göre anlamlı derece yüksek saptanmıştır. 343 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada D-Dimer seviyeleri $\geq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ olan 67 hastanın 12'sinin öldüğünü ortaya çıkarırken, D-Dimer seviyeleri $< 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ olan 267 hastadan sadece 1'nin öldüğü tespit edilmiştir. 2,0 $\mu\text{g/mL}$ 'den yüksek D-Dimer düzeyleri, COVID-19 hastalarında artan hastane içi mortaliteyle ilişkilendirilmiştir.²¹⁰ Yine yapılan başka bir çalışmada COVID-19 teşhisi konan 124 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların 58'i hafif, 66'sı ise şiddetli olarak ayrılmıştır. Şiddetli hasta grubunda hafif hasta grubuna göre D-Dimer düzeyleri anlamlı derece yüksek saptanmıştır.²¹¹ Bu da D-Dimerin hastalık şiddetinin öngörücüsü olduğunu göstermektedir.

Yaptığımız çalışma sonucunda CT şiddet skoru ağır pnömonili hastalarda hafif-orta pnömonili hastalara göre anlamlı derece yüksek saptanmıştır. Abdelhakam ve ark'nın yaptığı çalışmada CT-SS skoru şiddetli hasta grubunda hafif COVID-19 grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir.²¹¹ COVID-19'lu toplam 102 hastanın göğüs BT şiddet skorunun değerlendirildiği bir çalışmada orta ve üst loblara kıyasla alt loblarda tutulum daha fazla tespit edilmiş olup sağ ve sol akciğer arasında anlamlı farklar tespit edilmemiştir.²¹² Bu da çalışmamızı destekler niteliktedir.

Çin'de COVID-19 pnömonisi olan 70 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada klinik olarak 50 hasta hafif form, 20 hasta şiddetli forma kategorize edilmiştir. Hastaların tomografileri değerlendirildiğinde genellikle bilateral tutulum olduğu ve alt lob tutulumu olan hasta sayısı üst lob tutulumu olan hasta sayısından daha fazla olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada şiddetli hasta grubunda hafif hasta grubuna göre tomografide parankimin %50'den fazlasını içeren görece daha fazla sayıda infiltrasyon olduğu gözlenmiştir.²¹³ Araştırmamızda da ağır pnömonili hasta grubunda parankimin %50'sinden fazla tutulumu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

COVID-19 pnömonisi olan hastalarda mortalite ve ağır hastalığın klinik öngörülerini araştırılan 390 hastanın katıldığı bir çalışmada high flow kullanımı hastalık şiddeti ve mortalite arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır.²¹⁴ Araştırmamız sonucunda da ağır pnömonili grupta high flow kullanımı anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.

Glukokortikoidler COVID-19 tedavisinde önemli bir yere sahiptirler. Etkilerini inflamasyonu baskılayarak akciğer enfeksiyonunu modüle ederler ve böylelikle solunum yetmezliği ve ölüme gidişi azaltabilirler. Yapılan bir çalışmada 2104 deksametazon tedavisi alan ve 4321 standart tedavi alan hasta mortalite açısından değerlendirildiğinde 28 günlük takip sonucunda invaziv mekanik ventilasyon veya tek başına oksijen alan hastalarda deksametazon kullanımı 28 günlük mortalitenin daha düşük olmasına neden olurken, solunum desteği almayanlarda mortaliteye etkisi görülmemiştir.²¹⁵ Yine kortikosteroidler ile yapılan başka bir çalışmada COVID-19'lu 1703 kritik hastada 7 randomize klinik çalışmadan elde edilen bir meta-analizde kortikosteroid alan grup, standart tedavi ve plasebo alan grupla karşılaştırıldığında 28 gün sonra tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma tespit edilmiştir.²¹⁶ Bu iki çalışmada da görüldüğü üzere şiddetli COVID-19 geçiren hastalarda steroid kullanımı mortaliteyi azalmaktadır. Bizim çalışmamızda da steroid ve pulse steroid anlamlı olarak ağır pnömonili grupta daha çok kullanılmıştır.

CT-IS ve tomografi tutulumuna göre hastalarda değerlendirildiğinde tomografide ağır tutulumu olan hastalarda hafif ve orta tutulumu olanlara göre PCT, ferritin, LDH, CRP, NEU, fibrinojen, D-dimer anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Saeed ve ark'nın 902 hastada yaptığı bir çalışmada BT şiddet skoruyla lenfopeni, CRP, ferritin, D-Dimer ile pozitif ilişki bulunmuştur.²¹⁷ Bu çalışma bizi çalışmamızı destekler niteliktedir. 130 hastada yapılan başka bir çalışmada BT skoru şiddetli olanlarda hafif olanlara göre CRP ve D-dimer anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.²¹⁸ 84 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalara erken evre, progresif safhada, pik ve absorpsiyon safhada toraks CT ile değerlendirilmiştir. Erken evre BT ile NEU korelasyonu, progresif aşamada çekilen BT ile ise NEU, CRP, PCT, WBC ve LDH arasında korelasyon saptanmıştır. Pik ve absorpsiyon aşamalarında çekilen BT skorları ile laboratuvar değerleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.²¹⁹

COVID-19 uzun dönem sekelleri araştırılırken tamamlanan araştırmalar sonucu COVID-19'dan iyileştikten sonra bazı hastalarda pulmoner anormallikler tespit edilmiştir. Minhua ve arkadaşlarının COVID-19 tedavisi sonrası taburcu edilen 32 hastanın toraks CT'si pulmoner fibrozis açısından değerlendirildiğinde hastaların 14'ünde fibrozis saptanmıştır.¹⁷⁰ Caruso ve ark'nın yaptığı bir çalışmada 118 hastaya 6 ay sonra pulmoner anormallik açısından çekilen

toraks CT'de 85 hastada fibrotik benzeri değişiklikler saptanmıştır.²²⁰ Çalışmamızda 60 hastanın 6 ay sonra çekilen HRCT'sinde 43 hastada fibrotik benzeri değişiklikler tespit edilmiştir.

Yaptığımız araştırma sonucu fibrozis olan grup fibrozis olmayan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yaşlıydı. 59 hastada yapılan bir çalışmada hastalara 24 ile 39 gün arasında toraks CT çekilmiştir. Çekilen toraks CT sonunda 23 hastada fibrozis saptanmış olup fibrozis olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında fibrozis olan grup daha yaşlı tespit edilmiştir.²²¹ Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 166 hastaya semptom başlangıcından 56 gün sonra toraks CT ile değerlendirilmiştir. 76 hastada fibrozis tespit edilmiş olup iki grup kıyaslandığında fibrozis olan grup yaş olarak daha büyük saptanmıştır.²²²

D-Dimer fibrozis olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. COVID-19 pnömonisinden kurtulan 81 hastanın katıldığı bir çalışmada hastalar taburcu edildikten 58 gün sonra fibrozis açısından BT ile değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışma sonucunda fibrozis olan grupta D-Dimer düzeyi olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.²²³ Yine yapılan başka bir çalışmada 41 hastaya COVID-19'dan 7 ay sonra toraks CT ile fibrozis açısından değerlendirilmiş ve 12 hastada fibrozis tespit edilmiş olup 29 hastada fibrozis tespit edilmemiştir. Bu iki grup karşılaştırıldığında fibrozis olan grupta D-dimer daha yüksek tespit edilmiştir.²²⁴

Araştırmamızda YBÜ yatış yapılan hastalarda fibrozis skoru olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Yine fibrozis skoru ile YBÜ yatış günü arasında düşük-orta derecede korelasyon tespit edildi. Lerum ve ark'nın yaptığı bir çalışmada 15'i yoğun bakımda yatan hasta olmak üzere 103 hastaya 3 ay sonra DLCO ve düşük doz BT ile değerlendirilmiştir. Hastaneye kabul sırasında yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda kalıcı BT anormallikleri prevalansı daha yüksek saptanmıştır.²²⁵ Hastaneden taburcu olduktan sonra pulmoner fibrozis açısından değerlendirilen 64 hastanın katıldığı bir çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen ağır vakalarda taburcu olurken ve 6 aylık takipteki BT skorları, serviste takip edilen hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksekti.²²⁶

Çalışmamızda COVID-19 hastalarında yaş ve cinsiyet olarak eşleştirdiğimiz sağlıklı kontrol grubuna kıyasla DKK-3 seviyeleri daha yüksek izlenmiştir. DKK-3 (>1340,50 pg/mL) COVID-19 hastalarını sağlıklı kontrollerden %63,3 sensitivite, %63,3 spesifite ile ayırabilmektedir. Bu da DKK-3 seviyelerinin COVID-19 için tanısal önemi olduğuna işaret etmektedir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız COVID-19 hastalarında DKK-3'ün kan konsantrasyonlarının arttığı gösterilen ilk klinik çalışmadır. Literatür taramalarında COVID-

19'da DKK-3 ilgili bir tane çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada DKK-3'ün COVID-19'da düzensiz transkripsiyonu ve ekspresyonu değerlendiren ve COVID-19 patogenezinin aydınlatılmasını amaçlamaktadır. DKK-3 düzensizliği, glukokortikoid biyosentezini negatif düzenlenmesini bozarak SARS-CoV-2 virüsünde etki ettiği gösterilmiştir.²²⁷

DKK-3 hemen hemen her dokuda üretilmekle beraber pulmoner dokularda nasıl bir işlev gördüğü net bilinmemektedir. DKK-3 mutant ve kontrol farelerde akciğer yapısı incelendiğinde mutant farelerde dakika ventilasyonu daha düşük saptanmıştır.²²⁸

Araştırmamızda DKK-3 parametresi hafif-orta pnömoni hasta grubu ve ağır pnömoni hasta grubu arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Pulmoner endotel hücrelerinde WNT/ β -katenin sinyal aktivasyonu, perivasküler fibroblastları miyofibroblasta dönüştürüp pulmoner fibrozise neden olmaktadır.²²⁹ Yapılan çalışmalar sonucunda Wnt/ β -katenin yolunun, şiddetli akut akciğer hasarı ve sepsisi olan fare modellerinde arttığı gösterilmiştir. Sepsis ve ARDS'de WNT yolu fibrozis ve inflamasyonda önemli rol oynar. COVID-19'da TGF- β , Wnt/ β -katenin yolunu uyararak pulmoner fibrozise ve pulmoner enfeksiyona sebep olduğu gösterilmiştir.^{230,231}

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) etyopatogenezi belli olmayan ölüme dahi sebep olan interstisyel akciğer hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda WNT/ β -katenin yolunun IPF epitel hücrelerinde etkin olduğu tespit edilmiştir. Dickkopf (DKK) ailesinin proteinleri gibi Wnt düzenleyicileri, aktif Wnt/ β -katenin sinyallemesine yanıt olarak ifade edilir. DKK proteinlerinin, Kremen (KRM) reseptörleri ile etkileşim yoluyla WNT sinyalini düzenlediği bilinmektedir. Özellikle DKK-1 ve DKK-4 başta olmak üzere DKK proteinleri IPF akciğer epitelinde üretildiği tespit edilmiştir.²³²

COVID-19'da WNT ligandları ile yapılan bir çalışmada hastalığın progresyonu açısından WNT5a ve WNT11 ekspresyonu incelenmiş. Araştırmanın sonucunda COVID-19'a bağlı ARDS gelişen hastalarda WNT5a düzeylerinin ölçümü kötü prognozu gösterirken, WNT11 düzeyleri ise iyi prognozu gösterdiği tespit edilmiştir.¹²

KBH olan 72 genç hastanın idrarında DKK-3 atılımının incelendiği bir çalışmada sağlıklı grubun idrarında DKK-3 bulunmazken glomerüler ve tübüler patolojiye bağlı KBH olan hastaların idrarında DKK-3 saptanmıştır. DKK-3 idrar seviyeleri, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile ters orantılı tespit edilmiştir. DKK-3 Wnt/ β -katenin yoluyla tübüler epitel hücrelerinde profibrotik etki yaptığı gösterilmiştir. DKK-3 idrar seviyeleri, böbrek biyopsilerinde görülen tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis derecesiyle pozitif yönde

korelasyon saptanmıştır.¹⁶ Avusturya'da 76 hastanın dahil edildiği bir çalışmada idrarda yükselmiş DKK3, hem glomerüler hastalıkları hem de interstisyel hastalıkları olan hastaların böbrek biyopsilerinde artan tübülointerstisyel fibrozisle ilişkilendirilmiştir. Yine bu çalışmanın sonucunda eGFR kaybı ile idrarda artan DKK-3 düzeyi arasında güçlü bir bağlantı tespit edilmiştir.²³³ Renal mikrovasküler endotel hücrelerin fibrojenik sekretomunda DKK-3'ün güçlü bir şekilde myofibroblast aktivasyonunu uyardığı ve bunun yanında endotelial mezenkimal geçişi indüklediği, anjiogenezi bozduğu ortaya çıkarılmıştır.²³⁴

DKK3'ün oral mukoza, oral lökoplaki ve oral submukoz fibrozisde (OSF) ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak incelendiği bir çalışmada oral submukoz fibrozisi olan hastaların %50'sinde DKK-3 ekspresyonunun azaldığı tespit edilmiştir. DKK-3'ün epitelyal atrofinin şiddetine bağlı olarak OSF'nin farklı evrelerini belirlemek için kullanılabileceği düşünülmektedir.²³⁵

Kronik graft-versus-host hastalığının (GVHD) fibrotik mekanizmalarıyla ilgili biyobelirteçlerini belirlemek için yapılan bir çalışmada DKK-3 konsantrasyonları ile sklerotik kronik GVHD, sklerotik olmayan GVHD ve kronik olmayan GVHD karşılaştırılmıştır. DKK-3 düzeyi sklerotik kronik GVHD'si ve sklerotik olmayan kronik GVHD'si olan hastalarda, kronik GVHD'si olmayanlara kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Sklerotik olan ve olmayan GVHD arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine bu çalışmada kronik GVHD'si olan ve kronik olmayan grup karşılaştırıldığında DKK-3 konsantrasyonu kronik olan grupta daha yüksek saptanmıştır.²³⁶

Bu yapılan çalışmalar dışında TGF- β 1 ile indüklenen insan kelloid dokularında DKK-3 ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada DKK3'ün aşırı ekspresyonu TGF- β 1/Smad sinyali yoluyla kollajen sentezini baskılayabileceğini göstermiştir.¹⁹²

DKK3'ün pulmoner fibroblastlar üzerinde bir etkisi olup olmadığı net bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda fibrozis var olan grupta olmayan grup karşılaştırıldığında DKK-3 değerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Yaptığımız araştırmanın sonucunda KAH olmayan hastalarda DKK-3 düzeyi anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bruneck çalışmasında DKK-3 seviyesi, ateroskleroz için risk faktörlerinden bağımsız olarak karotid arter intima-media kalınlığı ve karotis aterosklerozunun 5 yıllık ilerlemesi ile ters orantılı saptanmıştır. Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DKK-3 eksikliği ApoE -/- farelerde endotel disfonksiyonuna sebep olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda aterosklerozlu hastaların kanında düşük DKK-3

düzeylerinin, endotel disfonksiyonu sebebiyle daha az DKK-3 salınımı nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.²³⁷ Zhang ve ark'nın yaptığı bir çalışmada DKK-3 ekspresyonu hipertrofik murin kalplerinde önemli derecede azaldığını, DKK-3 aşırı ekspresyonu, hem in vitro hem de in vivo olarak hipertrofik uyaranlara yanıt olarak kardiyak hipertrofiye karşı koruma sağladığı tespit edilmiştir. Bu etkilerini, ASK1-JNK/p38 (apoptoz sinyal düzenleyici kinaz 1-c-Jun N-terminal kinaz/p38) sinyal kaskadının inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir.²³⁸

Çalışmamızda birkaç sınırlı durum söz konusudur. Bunlardan birincisi hasta sayısının az olması ve hastaların 6 ay sonra kontrol tomografi için çağrıldığında gelmek istememesi, bazı hastaların 6 ay içinde ölmesi sebebiyle dahil edilememesidir. Hastaların bazal DKK-3 düzeyi bilinmemektedir. Kesitsel bir çalışma olduğu için hastanın takiplerinde ve tedavi sonrası DKK-3 düzeyinin nasıl seyredeceği bilinmemektedir. Çalışmamıza hastanede yatan hastalar dahil edilmiş olup yaş ortalamamız 55 saptanmıştır. Ayaktan takip edilen daha hafif olarak hastalığı geçiren kişilerde ve daha genç popülasyonda DKK-3 düzeyi bilinmemektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda COVID-19'a bağlı pnömoni gelişen hastaları ve bu hastalarda kontrol grubuna göre DKK-3 düzeyi daha yüksek saptanmıştır. Pnömoni dışında tüm COVID-19 hastalarının değerlendirildiği hasta gruplarında farklı sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca KBH gibi DKK-3 düzeyini etkileyecek hastalıkların dışlanmasına rağmen çalışılan hasta gruplarında diyabet, HT, KAH gibi DKK-3 düzeyine etkileyecek başka komorbid hastalıkların bulunması ve hastalarda altta yatan bir malignite olup olmadığının bilinmemesi diğer kısıtlılıklardandır. COVID-19 ve DKK-3 arasında çok çalışma bulunmamakla birlikte daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız COVID-19 geçiren hastalarda uzun dönemde pulmoner fibrozis saptanması açısından önem arz etmektedir. COVID-19 ve DKK-3'ün değerlendirilmesi bakımından öncülük etmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmamızda ağır pnömoni ile seyreden COVID-19 hastalarında DKK-3 düzeyleriyle akciğer fibrozisi arasındaki ilişkisinin araştırılmasını planladık. Yaptığımız çalışma sonucunda hafif-orta ve ağır pnömoni arasında DKK-3 değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yine fibrozis açısından 6 ay sonra çektiğimiz kontrol HRCT'de fibrozis varlığı ve yokluğu açısından DKK-3 ile değerlendirildiğinde anlamlı bir sonuç tespit edilmemiştir. COVID-19 hastalarının sağlıklı kontrol grupla karşılaştırıldığında DKK-3 düzeyi COVID-19 hastalarında daha yüksek saptanmıştır. KAH olan hastalarda DKK-3 düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Ağır pnömonili hastalarda hafif-orta pnömonili hastalara göre ferritin, CRP, D-Dimer, LDH, WBC, NEU anlamlı olarak daha yüksek, albümin ise daha düşük saptanmıştır. Vital bulgular ve semptomlar açısından değerlendirildiğinde dispne ve hipoksemi ağır pnömonili grupta daha belirgin olduğu görülmüştür.

Ağır pnömonili hasta grubunda CT-IS ve tomografide parankimde > %50 tutulum hafif-orta pnömonili gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Parankimde tutulumun fazla olmasına sekonder çalışmamızda da ağır pnömonili grupta yoğun bakımda yatış süresi, O2 ve high flow kullanımı anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Steroid kullanımı hafif-orta pnömonili grupta ağır pnömonili gruba göre daha düşük tespit edilmiştir.

Yine çalışmamızın sonucunda fibrozis varlığı ileri yaşla korele tespit edilmiştir. Fibrozis var olan hastalarda D-dimer daha yüksek düzeyde, ALT, HCT ve Mg ise daha düşük saptanmıştır.

Fibrozis skoruyla, yoğun bakım yatış hikayesi ve süresi anlamlı bulunmuştur.

Tomografi tutulumuna göre değerlendirildiğinde ağır tomografisi olan hastalarda CRP, ferritin, PCT, LDH, NEU, fibrinojen, D-dimer daha anlamlı saptanmıştır. CT-IS skoruyla PCT, ferritin, LDH, CRP, WBC, NEU, PLT, sedim, INR, fibrinojen, D-Dimer pozitif yönde, albümin ise negatif yönde anlamlı saptanmıştır.

DKK-3'ün COVID-19'a bağlı mortaliteyi göstermede bir değeri var mı bilinmemektedir, değerlendirilememiştir.

Daha geniş çapta hasta popülasyonunun dahil edildiği, hastalığın farklı evrelerinde DKK-3 düzeyine bakıldığı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. McDonald, L. T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 320, L257–L265 (2021).
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> .
3. Chen, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 395, 507–513 (2020).
4. Zheng, Z. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection* 81, e16–e25 (2020).
5. Jiang, D. H. & McCoy, R. G. Planning for the Post-COVID Syndrome: How Payers Can Mitigate Long-Term Complications of the Pandemic. *J Gen Intern Med* 35, 3036–3039 (2020).
6. Lewis, K. L. et al. COVID-19 and the effects on pulmonary function following infection: A retrospective analysis. *EClinicalMedicine* 39, 101079 (2021).
7. Das, K. M. et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian Journal of Radiology and Imaging* 27, 342–349 (2017).
8. Hui, D. S. et al. The 1-Year Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome on Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in a Cohort of Survivors. *Chest* 128, 2247–2261 (2005).
9. Crisan-Dabija, R., Pavel, C. A., Popa, I. V., Tarus, A. & Burlacu, A. “A Chain Only as Strong as Its Weakest Link”: An Up-to-Date Literature Review on the Bidirectional Interaction of Pulmonary Fibrosis and COVID-19. *Journal of Proteome Research* 19, 4327–4338 (2020).
10. Blavier, L., Lazaryev, A., Dorey, F., Shackelford, G. M. & Declerck, Y. A. Matrix Metalloproteinases Play an Active Role in Wnt1-Induced Mammary Tumorigenesis. *Cancer Res* 66, 2691–2699 (2006).
11. Valenta, T., Hausmann, G. & Basler, K. The many faces and functions of β 2-catenin. *EMBO Journal* vol. 31 2714–2736 (2012).
12. Choi, E. Y. et al. Wnt5a and Wnt11 as acute respiratory distress syndrome biomarkers for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 patients. *European Respiratory Journal* vol. 56 2001531 (2020).
13. Niehrs, C. Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. *Oncogene* 25, 7469–7481 (2006).
14. Zhu, Y. et al. Phosphatase WIP1 regulates adult neurogenesis and WNT signaling during aging. *The Journal of Clinical Investigation* 124, 3263–3273 (2014).
15. Veeck, J. et al. Wnt signalling in human breast cancer: expression of the putative Wnt inhibitor Dickkopf-3 (DKK3) is frequently suppressed by promoter hypermethylation in mammary tumours. *Breast Cancer Res.* 10, R82 (2008).
16. Federico, G. et al. Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis. *JCI Insight* 1, e84916 (2016).
17. Almazá, F. et al. Engineering the largest RNA virus genome as an infectious bacterial artificial chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 5516–5521 (2000).
18. Wu, A. et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host and Microbe* 27, 325–328 (2020).
19. Li, F. Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol* 3, 237–261 (2016).
20. Bartak, M., Słó, A. & Cymerys, J. viruses SDAV, the Rat Coronavirus-How Much Do We Know about It in the Light of Potential Zoonoses. *Viruses* 13, 1995 (2021).
21. Malik, Y. A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol* 42, 3–11 (2020).

22. Hasöksüz, M., Kiliç, S. & Saraç, F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci* . 50, 549–556 (2020).
23. Mortola, E. & Roy, P. Efficient assembly and release of SARS coronavirus-like particles by a heterologous expression system. *FEBS Lett* 576, 174–178 (2004).
24. Dediego, M. L. et al. A Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus That Lacks the E Gene Is Attenuated In Vitro and In Vivo. *JOURNAL OF VIROLOGY* 81, 1701–1713 (2007).
25. Chen, Y., Liu, Q. & Guo, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 92, 2249 (2020).
26. Lane, T. E. & Buchmeier, M. J. Murine coronavirus infection: a paradigm for virus-induced demyelinating disease. *Trends Microbiol* 5, 9–14 (1997).
27. Yu, L. L. & Malik Peiris, J. S. Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Current Opinion in Immunology* vol. 17 404–410 (2005).
28. Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N. & Slutsky, A. S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 46, 586–590 (2020).
29. Masters, P. S. et al. GENETIC AND MOLECULAR BIOLOGICAL ANALYSIS OF PROTEIN-PROTEIN INTERACTIONS IN CORONAVIRUS ASSEMBLY. *Adv Exp Med Biol* 581, 163–173 (2006).
30. Siu, Y. L. et al. The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles. *Journal of Virology* 82, 11318–11330 (2008).
31. Luytjes, W., Bredenbeek, P. J., Noten, A. F. H., Horzinek, M. C. & Spaan, A. M. Sequence of Mouse Hepatitis Virus A59 mRNA 2: Indications for RNA Recombination between Coronaviruses and Influenza C Virus. *VIROLOGY* 166, 415–422 (1988).
32. Wang, Y., Wang, Y., Chen, Y. & Qin, Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology* 92, 568–576 (2020).
33. Naqvi, A. A. T. et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* 1866, 165878 (2020).
34. Tyrrell, D. A. J., Bynoe, M. L., &h, D. T. M., Obst, D. R. C. O. G. & Brit, M. Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. *MEDICAL JOURNAL* 1467 J 1, 1467–1470 (1965).
35. Park, M., Thwaites, R. S. & Openshaw, P. J. COVID-19: Lessons from SARS and MERS. *J. Immunol.* 50, 308–311 (2020).
36. Menachery, V. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 21, 1508–1513 (2015).
37. de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D. & Munster, V. J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology* 14, 523–534 (2016).
38. Wu, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 579, 265–269 (2020).
39. Jiang, F. et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 35, 1549–1549 (2020).
40. Dhar Chowdhury, S. & Oommen, A. M. Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy* 11, 3–7 (2020).
41. Deng, S.-Q. & Peng, H.-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med* 9, 575 (2020).
42. Ge, H. et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39, 1011–1019 (2020).
43. Zhang, T., Wu, Q. & Zhang, Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology* 30, 1346-1351.e2 (2020).

44. Liu, N. et al. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Blood Reviews* vol. 48 100785 (2021).
45. Mukherjee, S. & Pahan, K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *Neuroimmune Pharmacol* 16, 38–47 (2021).
46. Machhi, J. et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 15, 359–386 (2020).
47. Xu, J. et al. Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses* 12, 244 (2020).
48. Li, L.-Q. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 92, 577–583 (2020).
49. Peng, X. et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *International Journal of Oral Science* 12, 9 (2020).
50. COVID-19(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)GENEL BİLGİLER, EPİDEMİYOLOJİ VE TANI . Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/co-vid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIOLOJI_VE_TANI.pdf.
51. Ong, S. W. X. et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 323, 1610 (2020).
52. Wang, W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 323, 1843–1844 (2020).
53. Yu, P., Zhu, J., Zhang, Z. & Han, Y. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *The Journal of Infectious Diseases* 221, 1757–1761 (2020).
54. Schwartz, D. A. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 144, 799–805 (2020).
55. Wrapp, D. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367, 1260–1263 (2020).
56. Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271-280.e8 (2020).
57. Bergmann, C. C. & Silverman, R. H. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 87, 321–327 (2020).
58. Berekaa, M. M. Insights into the COVID-19 pandemic: Origin, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic interventions. *Frontiers in Bioscience-Elite* 13, 117 (2021).
59. Habibzadeh, P. & Stoneman, E. K. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *The international journal of occupational and environmental medicine* 11, 65–71 (2020).
60. Mehta, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 395, 1033–1034 (2020).
61. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 395, 497–506 (2020).
62. Wen, W. et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discovery* 6, 31 (2020).
63. Qin, C. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases* 71, 762–768 (2020).
64. Guo, L. et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 71, 778–785 (2020).
65. Casadevall, A. & Pirofski, L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *Journal of Clinical Investigation* 130, 1545–1548 (2020).
66. Wang, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–1069 (2020).

67. KARACA, B. Erişkin Yaş Grubunda COVID-19 Klinik Bulguları. *JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH* 4, 85–90 (2020).
68. Ejaz, H. et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health* 13, 1833–1839 (2020).
69. Oran, D. P. & Topol, E. J. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Annals of internal medicine* 174, 655–662 (2021).
70. Gao, Z. et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 54, 12–16 (2021).
71. Bae, S. et al. Dynamics of viral shedding and symptoms in patients with asymptomatic or mild COVID-19. *Viruses* 13, 2133 (2021).
72. Bender, J. K., Brandl, M., Höhle, M., Buchholz, U. & Zeitlmann, N. Analysis of Asymptomatic and Presymptomatic Transmission in SARS-CoV-2 Outbreak, Germany, 2020. *Emerging infectious diseases* 27, 1159–1163 (2021).
73. Hu, Z. et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences* 63, 706–711 (2020).
74. Siddiqi, H. K. & Mehra, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 39, 405–407 (2020).
75. Terpos, E. et al. Hematological findings and complications of COVID -19. *American Journal of Hematology* 95, 834–847 (2020).
76. Mahalakshmi, A. M. et al. Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? *Immun Inflamm Dis* 9, 48–58 (2021).
77. Harari, R., Bangalore, S., Chang, E. & Shah, B. COVID-19 complicated by acute myocardial infarction with extensive thrombus burden and cardiogenic shock. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 97, E661–E667 (2021).
78. Kochi, A. N., Tagliari, A. P., Forleo, G. B., Fassini, G. M. & Tondo, C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 31, 1003–1008 (2020).
79. Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 395, 1054–1062 (2020).
80. Fang, X. et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging* 12, 12493–12503 (2020).
81. Liang, W. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology* 21, 335–337 (2020).
82. Zhang, J. et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy* 76, 533–550 (2021).
83. Allotey, J. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 370, m3320 (2020).
84. Tartof, S. Y. et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Annals of Internal Medicine* 173, 773–781 (2020).
85. Bohn, M. K. et al. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clin Chem Lab Med* 58, 1037–1052 (2020).
86. Wu, C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine* 180, 934 (2020).
87. Guan, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 382, 1708–1720 (2020).

88. Dhama, K. et al. An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. *Travel Medicine and Infectious Disease* 37, 101755 (2020).
89. Bai, H. X. et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology* 296, E46–E54 (2020).
90. Savaş, R. , Ç. A. COVID-19 Pnömonisinde Direkt Radyografi Bulguları. *Türkiye Klinikleri Radyoloji ve COVID-19* 1, (2020).
91. Penha, D. et al. CO-RADS: Coronavirus classification review. *Journal of Clinical Imaging Science* 11, 9 (2021).
92. Ling, Z. et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infected patients with persistent negative CT findings. *European Journal of Radiology* 126, 108956 (2020).
93. Ai, T. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 296, E32–E40 (2020).
94. Kim, H., Hong, H. & Yoon, S. H. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology* 296, E145–E155 (2020).
95. Kovács, A. et al. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. *EUROPEAN RADYOLOGY* 31, 2819–2824 (2021).
96. Salehi, S., Abedi, A., Balakrishnan, S. & Gholamrezanezhad, A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *American Journal of Roentgenology* 215, 87–93 (2020).
97. Xie, J. et al. Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings of COVID-19 patients and risk factors of severe disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine* 10, 1928–1949 (2021).
98. Wu, J. et al. Interpretation of CT signs of 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *European Radiology* 30, 5455–5462 (2020).
99. Chung, M. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV). *Radiology* 295, 202–207 (2020).
100. COMERT, S. S. & Kırıl, N. COVID-19 Pnömonisinin Radyolojik Bulguları. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia* 31, 16–22 (2020).
101. Pan, F. et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 295, 715–721 (2020).
102. Carter, L. J. et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Central Science* 6, 591–605 (2020).
103. Erensoy, S. COVID-19 Pandemisinde SARS-CoV-2 ve Mikrobiyolojik Tanı Dinamikleri SARS-CoV-2 and Microbiological Diagnostic Dynamics in COVID-19 Pandemic. *Mikrobiyol Bul* 54, 497–503 (2020).
104. Güemes-Villahoz, N. et al. Detecting SARS-CoV-2 RNA in conjunctival secretions: Is it a valuable diagnostic method of COVID-19? *J Med Virol* 93, 383–388 (2021).
105. Wyllie, A. L. et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine* 383, 1283–1286 (2020).
106. Yang, Y. et al. Laboratory Diagnosis and Monitoring the Viral Shedding of SARS-CoV-2 Infection. *Innovation* 1, 100061 (2020).
107. Mak, G. C. et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *Journal of Clinical Virology* 129, 104500 (2020).
108. Zhao, J. et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* 71, 2027–2034 (2020).
109. Liu, A., Li, Y., peng, J., Huang, Y. & Xu, D. Antibody responses against SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology* 93, 144–148 (2021).
110. Ali, M. J. et al. Treatment Options for COVID-19: A Review. *Frontiers in Medicine* 7, 480 (2020).

111. Wang, D., Li, Z. & Liu, Y. An overview of the safety, clinical application and antiviral research of the COVID-19 therapeutics. *Journal of Infection and Public Health* vol. 13 1405–1414 (2020).
112. Nadaroglu, H. Antiviral drugs and plasma therapy used for Covid-19 treatment: a nationwide Turkish algorithm. *Drug Metabolism Reviews* 52, 531–539 (2020).
113. Baranovich, T. et al. T-705 (Favipiravir) Induces Lethal Mutagenesis in Influenza A H1N1 Viruses In Vitro. *Journal of virology* 87, 3741–3751 (2013).
114. MÜDÜRLÜĞÜ TCSBHSG. COVID-19 (SARS-COV-2 ENFEKSİYONU) ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ 2021. AVAİBLE FROM: (<https://covid19.saglik.gov.tr/ekleni/40719/0/COVID-19rehberieriskinhastayonetimivedavi.pdf.pdf>).
115. Cai, Q. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 6, 1192–1198 (2020).
116. Solaymani-Dodaran, M. et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *International Immunopharmacology* 95, 107522 (2021).
117. Tchesnokov, E. P., Feng, J. Y., Porter, D. P. & Götte, M. Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir. *Viruses*. 11, 326 (2019).
118. McCreary, E. K. & Pogue, J. M. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infectious Diseases* 7, ofaa105 (2020).
119. Thakare, S. et al. Safety of Remdesivir in Patients With Acute Kidney Injury or CKD. *Kidney International Reports* 6, 206–210 (2021).
120. Aleissa, M. M. et al. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Remdesivir Treatment for COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 65, e01814–e01820 (2020).
121. Beigel JH et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 383, 1813–1826 (2020).
122. Cvetkovic, R. S., Goa, K. L., Perrin, L., van Heeswijk, R. P. G. & Ziegler, J. B. Lopinavir/Ritonavir A Review of its Use in the Management of HIV Infection. *Drugs* 63, 769–802 (2003).
123. Bilim Kurulu çalışması. COVID-19 (SARSCoV-2 enfeksiyonu) Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020).
124. Al-Bari, A. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 70, 1608–1621 (2015).
125. Liu, J. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery* 6, 16 (2020).
126. Touret, F. & de Lamballerie, X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Research* vol. 177 104762 (2020).
127. Pereira, B. B. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 23, 177–181 (2020).
128. Rosenberg, E. S. et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 323, 2493–2502 (2020).
129. Caricchio, R. et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis* 80, 88–95 (2021).
130. Zhang, C., Wu, Z., Li, J. W., Zhao, H. & Wang, G. Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents* 55, 105954 (2020).
131. Salama, C. et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 384, 20–30 (2021).

132. Toniati, P. et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmunity Reviews* 19, 102568 (2020).
133. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. ANTİSİTOKİN-ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>.
134. Huet, T. et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The Lancet Rheumatology* 2, e393–e400 (2020).
135. Balkhair, A. et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *International Journal of Infectious Diseases* 103, 288–296 (2021).
136. Navarro-Millán, I. et al. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis & Rheumatology* 72, 1990–1997 (2020).
137. Zhang, X., Zhang, Y., Qiao, W., Zhang, J. & Qi, Z. Baricitinib, a drug with potential effect to prevent SARS-COV-2 from entering target cells and control cytokine storm induced by COVID-19. *International Immunopharmacology* 86, 106749 (2020).
138. Tang, J. W. et al. Comparing hospitalised, community and staff COVID-19 infection rates during the early phase of the evolving COVID-19 epidemic. *Journal of Infection* 81, 647–679 (2020).
139. Ramamoorthy, S. & Cidlowski, J. A. Corticosteroids-Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin Kuzey Am* 42, 15–31 (2016).
140. Edalatifard, M. et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: Results from a randomised controlled clinical trial. *European Respiratory Journal* 56, 2002808 (2020).
141. Wang, Y. et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: Single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv* (2020) doi:10.1101/2020.03.06.20032342.
142. 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.* 18, 844–847 (2020).
143. Zhang, S. et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol.* 13, 120 (2020).
144. Bilaloglu, S. et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 324, 799 (2020).
145. Tang, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18, 1094–1099 (2020).
146. Drago, F., Gozzo, L., Li, L., Stella, A. & Cosmi, B. Use of Enoxaparin to Counteract COVID-19 Infection and Reduce Thromboembolic Venous Complications: A Review of the Current Evidence. *Front Pharmacol.* 11, 579886 (2020).
147. Shi, C. et al. The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clinical and Translational Science* 13, 1087–1095 (2020).
148. Libster, R. et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine* 384, 610–618 (2021).
149. Simonovich, V. A. et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 384, 619–629 (2021).
150. Akay Cizmecioglu, H. et al. Efficacy of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Transfusion and Apheresis Science* 60, 103158 (2021).

151. Danieli, M. G. et al. Intravenous immunoglobulin as an important adjunct in the prevention and therapy of coronavirus 2019 disease. *Scand J Immunol* 94, e13101 (2021).
152. Shao, Z. et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study. *Clinical & Translational Immunology* 9, e1192 (2020).
153. Zhang, L. et al. Endogenous Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Mild or Moderate COVID-19 Who Received Bamlanivimab Alone or Bamlanivimab and Etesevimab Together. *Front Immunol.* 12, 790469 (2021).
154. Gottlieb, R. L. et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 325, 632–644 (2021).
155. Lanzoni, G. et al. Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells for COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *CellR4 Repair Replace Regen Reprogram.* 8, e2839 (2020).
156. Lanzoni, G. et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med.* 10, 660–673 (2021).
157. Imran, Mohd. et al. Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules* 26, 5795 (2021).
158. Zarenezhad, E. & Marzi, M. Review on molnupiravir as a promising oral drug for the treatment of COVID-19. *Medicinal Chemistry Research* 31, 232–243 (2022).
159. Jayk Bernal A et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 386, 509–520 (2022).
160. Singh, A. K., Singh, A., Singh, R. & Misra, A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 15, 102329 (2021).
161. Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B. & Prado, E. O. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines* 6, 28 (2021).
162. Tenforde, M. W. et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 69, 993–998 (2020).
163. Steinestel, K., Czech, A., Hackenbroch, C., Bloch, W. & Gagiannis, D. Klinische, radiologische und histopathologische Merkmale des pulmonalen Post-COVID-Syndroms. *Der Pathologe* 42, 160–164 (2021).
164. Iqbal, F. M. et al. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 36, 100899 (2021).
165. Hossain, M. A. et al. Prevalence of Long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective Inception Cohort Study of COVID-19 survivors. *BMJ Global Health* 6, e006838 (2021).
166. Lee Aiyegbusi, O. et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* 114, 428–442 (2021).
167. Galal, I. et al. Determinants of persistent post-COVID-19 symptoms: value of a novel COVID-19 symptom score. *Egypt J Bronchol.* 15, 10 (2021).
168. Oronsky, B. et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 1–9 (2021) doi:10.1007/s12016-021-08848-3.
169. Tang, L., Yin, Z., Hu, Y. & Mei, H. Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19. *Frontiers in Immunology* 11, 570993 (2020).
170. Yu, M. et al. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean Journal of Radiology* 21, 746 (2020).

171. Huang, Y. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respiratory Research* 21, 163 (2020).
172. Eiros, R. et al. Pericardial and myocardial involvement after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in healthcare workers. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 5857, 00324–00328 (2021).
173. Lu, Y. et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study: A brief title: Cerebral Changes in COVID-19. *EClinicalMedicine* 25, 100484 (2020).
174. Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S. & Harrison, P. J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry* 8, 416–427 (2021).
175. Chan, L. et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 32, 151–160 (2021).
176. Kalkan, E. A., Ates, · I & Ates, I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection Compliance with ethical standards. *Journal of Endocrinological Investigation* 43, 1173–1174 (2020).
177. Toscano, G. et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine* 382, 2574–2576 (2020).
178. Ben-Yakov MDCM, M. & James, V. Young man with a diffuse rash and red eyes after recovery from COVID-2019. *Am Coll Emerg Physicians Open.* 2, e12404 (2021).
179. Bastug, A. et al. Multiple system inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in an adult and an adolescent. *Rheumatology International* 41, 993–1008 (2021).
180. Francisco Pombo et al. COVID-19-related Multisystem Inflammatory Syndrome in a Young Adult. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine* 8, 002520 (2021).
181. Inoue, J. et al. Expression analysis of Dickkopf-related protein 3 (Dkk3) suggests its pleiotropic roles for a secretory glycoprotein in adult mouse. *Journal of Molecular Histology* 48, 29–39 (2017).
182. Kafka, A. et al. Methylation Patterns of DKK1, DKK3 and GSK3 β Are Accompanied with Different Expression Levels in Human Astrocytoma. *Cancers* 13, 2530 (2021).
183. Forsdahl, S., Kiselev, Y., Hogseth, R., Mjelle, J. E. & Mikkola, I. Pax6 Regulates the Expression of Dkk3 in Murine and Human Cell Lines, and Altered Responses to Wnt Signaling Are Shown in FlpIn-3T3 Cells Stably Expressing Either the Pax6 or the Pax6(5a) Isoform. *PLoS ONE* 9, e102559 (2014).
184. Zhu, Y. et al. Phosphatase WIP1 regulates adult neurogenesis and WNT signaling during aging. *The Journal of Clinical Investigation* 124, 3263–3273 (2014).
185. Veeck, J. et al. Wnt signalling in human breast cancer: expression of the putative Wnt inhibitor Dickkopf-3 (DKK3) is frequently suppressed by promoter hypermethylation in mammary tumours. *Breast Cancer Res.* 18826564 (2008) doi:10.1186/bcr2151.
186. Nakamura, R. E. I. & Hackam, A. S. Analysis of Dickkopf3 interactions with Wnt signaling receptors. *Growth Factors.* 28, 232–242 (2010).
187. Veeck, J. & Dahl, E. Targeting the Wnt pathway in cancer: The emerging role of Dickkopf-3. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 1825, 18–28 (2012).
188. Tsujimura, N. et al. A Novel Role of Dickkopf-Related Protein 3 in Macropinocytosis in Human Bladder Cancer T24 Cells. *International Journal of Molecular Sciences* 17, 1846 (2016).
189. KATASE, N. et al. Absence of Dickkopf (Dkk)-3 protein expression is correlated with longer disease-free survival and lower incidence of metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology Letters* 3, 273–280 (2012).
190. Meister, M. et al. Dickkopf-3, a tissue-derived modulator of local T-cell responses. *Front Immunol .* 6, 78 (2015).

191. Ludwig, J. et al. Dickkopf-3 Acts as a Modulator of B Cell Fate and Function. *The Journal of Immunology* 194, 2624–2634 (2015).
192. Li, Y. et al. DKK3 regulates cell proliferation, apoptosis and collagen synthesis in keloid fibroblasts via TGF- β 1/Smad signaling pathway. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 91, 174–180 (2017).
193. Zhang, Y. et al. Dickkopf-3 attenuates pressure overload-induced cardiac remodelling. *Cardiovasc Res* 102, 35–45 (2014).
194. Hui, D. S. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax* 60, 401–409 (2005).
195. Suleyman, G. et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open* 3, e2012270 (2020).
196. Khan, M. M. A. et al. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health* 10, 020503 (2020).
197. Zhao J, Yang Y, Huang H & et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clin Infect Dis.* 73, 328–331 (2021).
198. Jiménez, E. et al. Characteristics, complications and outcomes among 1549 patients hospitalised with COVID-19 in a secondary hospital in Madrid, Spain: a retrospective case series study. *BMJ Open* 10, 42398 (2020).
199. Xie, J. et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings* 95, 1138–1147 (2020).
200. Barbosa, C. S. et al. COVID-19 pneumonia in the emergency department: correlation of initial chest CT findings with short-term outcome. *Emerg Radiol.* 27, 691–699 (2020).
201. Dubey, D. B., Mishra, S., Reddy, H. D., Rizvi, A. & Ali, W. Hematological and serum biochemistry parameters as a prognostic indicator of severally ill versus mild Covid-19 patients: A study from tertiary hospital in North India. *Clinical Epidemiology and Global Health* 12, 100806 (2021).
202. Li, X. et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases* 94, 128–132 (2020).
203. Seyit, M. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine* 40, 110–114 (2020).
204. Liu, F. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology* 127, 104370 (2020).
205. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A & Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 14, 1–14 (2020).
206. Chen, G. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation* 130, 2620–2629 (2020).
207. Kaushal, K. et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Journal of Critical Care* 67, 172–181 (2022).
208. Huang, J. et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol* 92, 2152–2158 (2020).
209. Huang, Y. et al. Serum Lactate Dehydrogenase Level as a Prognostic Factor for COVID-19: A Retrospective Study Based on a Large Sample Size. *Front. Med* 8, 671667 (2022).
210. Zhang, L. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Tromb Haemost.* 18, 1324–1329 (2020).

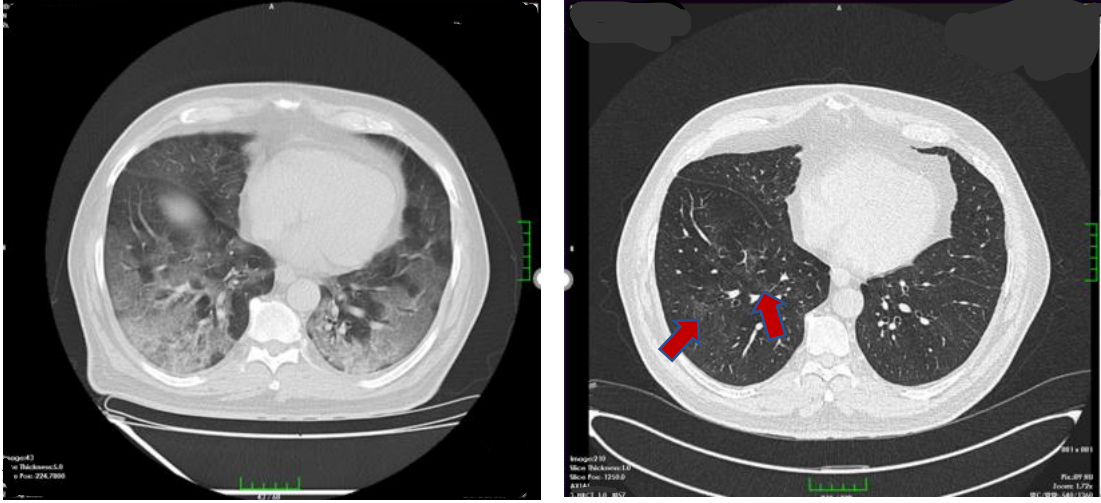
211. Abdelhakam DA, Badr FM, Abd El Monem Teama M, Bahig Elmihi NM & El-Mohamdy MA. Serum amyloid A, ferritin and carcinoembryonic antigen as biomarkers of severity in patients with COVID-19. *Biomed Rep* 16, 13 (2022).
212. Yang R, Li X, Liu H & et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2, e200047 (2020).
213. Yu, M. et al. Thin-Section Chest CT Imaging of COVID-19 Pneumonia: A Comparison Between Patients with Mild and Severe Disease. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2, e200126 (2020).
214. Basheer, M., Saad, E., Hagai, R. & Assy, N. Clinical Predictors of Mortality and Critical Illness in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Metabolites* 11, 679 (2021).
215. RECORVY et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384, 693–704 (2021).
216. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S & et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Meta-analysis. *JAMA* 324, 1330–1341 (2020).
217. Saeed, G. A. et al. Correlation between Chest CT Severity Scores and the Clinical Parameters of Adult Patients with COVID-19 Pneumonia. *Radiol Res Pract* 2021, 6697677 (2021).
218. Francone, M. et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radyol* 30, 6808–6817 (2020).
219. Zhang, B. et al. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): relationship between chest CT scores and laboratory parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 47, 2083–2089 (2020).
220. Caruso, D. et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month Chest CT Follow-up. *Radiology* 301, E396–E405 (2021).
221. Wei, J. et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *Journal of X-Ray Science and Technology* 28, 383–389 (2020).
222. Yang ZL, Chen C, Huang L & et al. Fibrotic Changes Depicted by Thin-Section CT in Patients With COVID-19 at the Early Recovery Stage: Preliminary Experience. *Front Med (Lausanne)* 7, 605088 (2020).
223. Huang, W. et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *Journal of Infection* 82, e5–e7 (2021).
224. Liu M, Lv F, Huang Y & Xiao K. Follow-Up Study of the Chest CT Characteristics of COVID-19 Survivors Seven Months After Recovery. *Front Med (Lausanne)*. 8, 636298 (2021).
225. Lerum, T. V. et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*. 57, 203448 (2021).
226. Farghaly, S. et al. Clinical characteristics and outcomes of post-COVID-19 pulmonary fibrosis. *Medicine* 101, e28639 (2022).
227. Ibrahim, I. H. & Ellakwa, D. E. S. SUMO pathway, blood coagulation and oxidative stress in SARS-CoV-2 infection. *Biochemistry and Biophysics Reports* 26, 100938 (2021).
228. Barrantes, I. del B. et al. Generation and Characterization of dickkopf3 Mutant Mice. *MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY* 26, 2317–2326 (2006).
229. Katoh, M. Multi-layered prevention and treatment of chronic inflammation, organ fibrosis and cancer associated with canonical WNT/ β -catenin signaling activation (Review). *Int J Mol Med* 42, 713–725 (2018).
230. Vallé, A., Lecarpentier, Y. & Vallé, J.-N. Interplay of Opposing Effects of the WNT/ β -Catenin Pathway and PPAR γ and Implications for SARS-CoV2 Treatment. *Front Immunol*. 12, 666693 (2021).
231. Newman, D. R. et al. Expression of WNT5A in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Its Control by TGF- β and WNT7B in Human Lung Fibroblasts. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 64, 99–111 (2016).

232. Pfaff, E. M., Becker, S., Günther, A. & Königshoff, M. Dickkopf proteins influence lung epithelial cell proliferation in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal* 37, 79–87 (2011).
233. Zewinger, S. et al. Dickkopf-3 (DKK3) in Urine Identifies Patients with Short-Term Risk of eGFR Loss. *J Am Soc Nephrol* 29, 2722–2733 (2018).
234. Lipphardt, M. et al. Dickkopf-3 in aberrant endothelial secretome triggers renal fibroblast activation and endothelial-mesenchymal transition. *Nephrol Dial Transplant* 34, 49–62 (2019).
235. Al-Dhohrah, T., Mashrah, M., Yao, Z. & Huang, J. Aberrant DKK3 expression in the oral leukoplakia and oral submucous fibrosis: a comparative immunohisto-chemical study. *Eur J Histochem* 60, 2629 (2016).
236. Inamoto, Y. et al. Dickkopf-related protein 3 is a novel biomarker for chronic GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Advances* 4, 2409–2417 (2020).
237. Yu, B. et al. A cytokine-like protein dickkopf-related protein 3 is atheroprotective. *Circulation* 136, 1022–1036 (2017).
238. Zhang, Y. et al. Dickkopf-3 attenuates pressure overload-induced cardiac remodelling. *Cardiovasc Res* 102, 35–45 (2014).

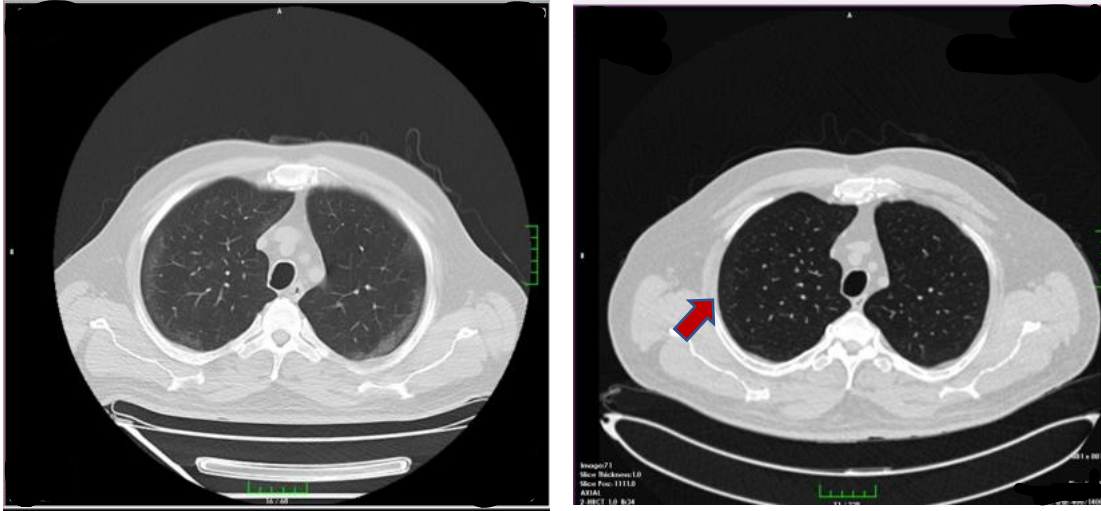
8. EK1- ÖRNEK TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLERİ

1. 59 yaşında erkek hastaya ait COVID-19 ve sonrasında ait tomografi görüntüleri

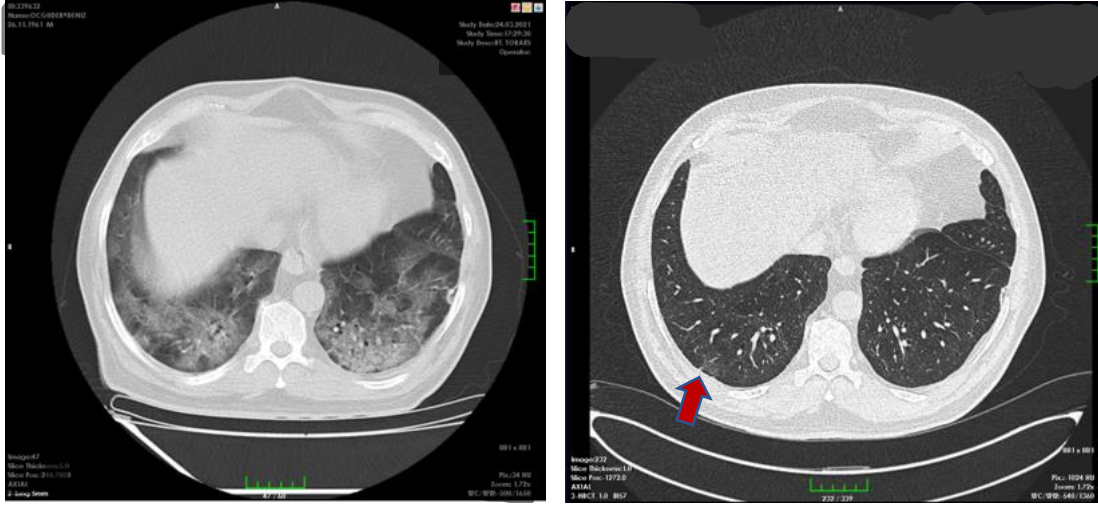
GÖRÜNTÜ 1:



GÖRÜNTÜ 2:

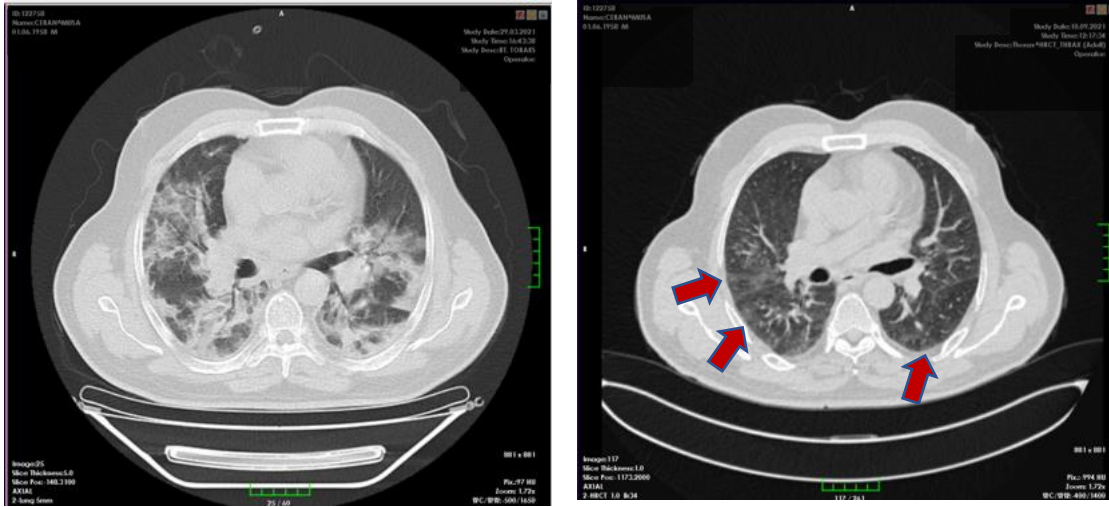


GÖRÜNTÜ 3:

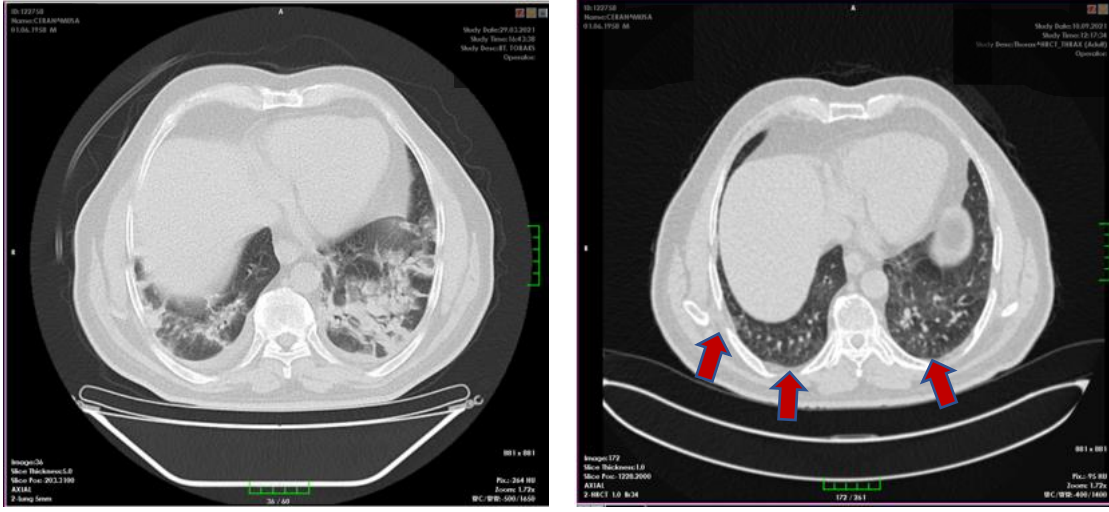


2. 63 yaşında erkek hastaya ait COVID-19 ve sonrasında ait tomografi görüntüleri

GÖRÜNTÜ 1:

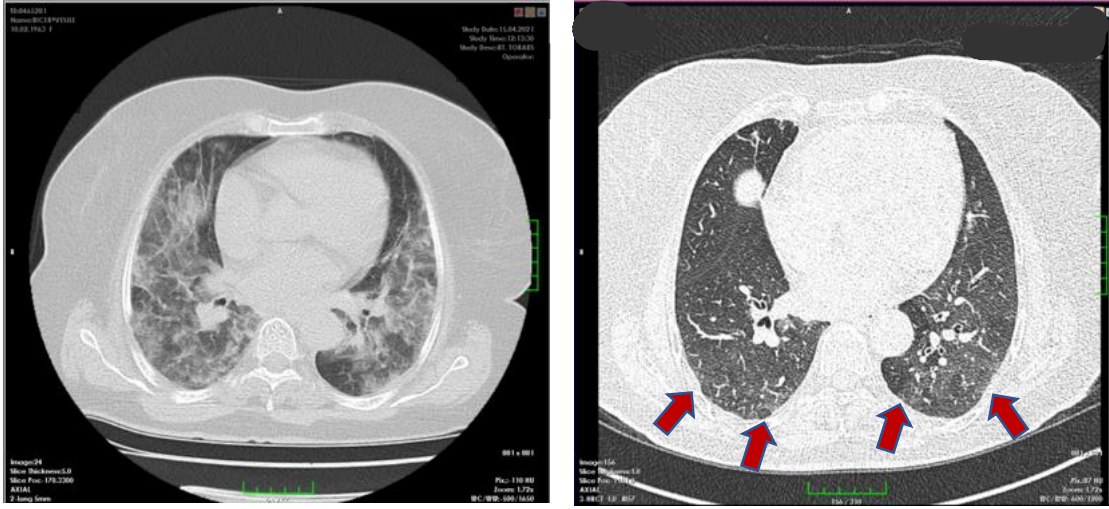


GÖRÜNTÜ 2:

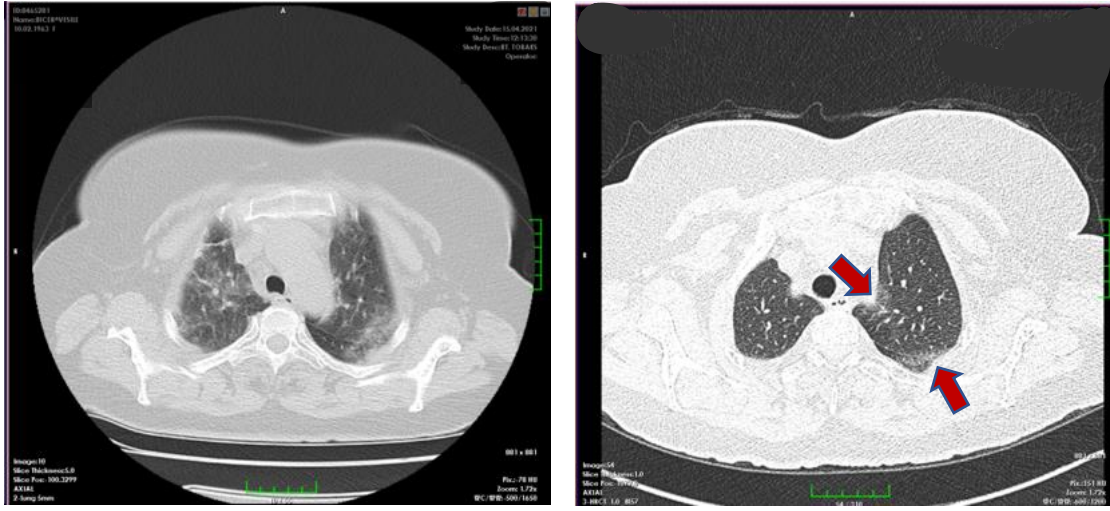


3. 58 yaşında kadın hastaya ait COVID-19 ve sonrasına ait tomografi görüntüleri

GÖRÜNTÜ 1:

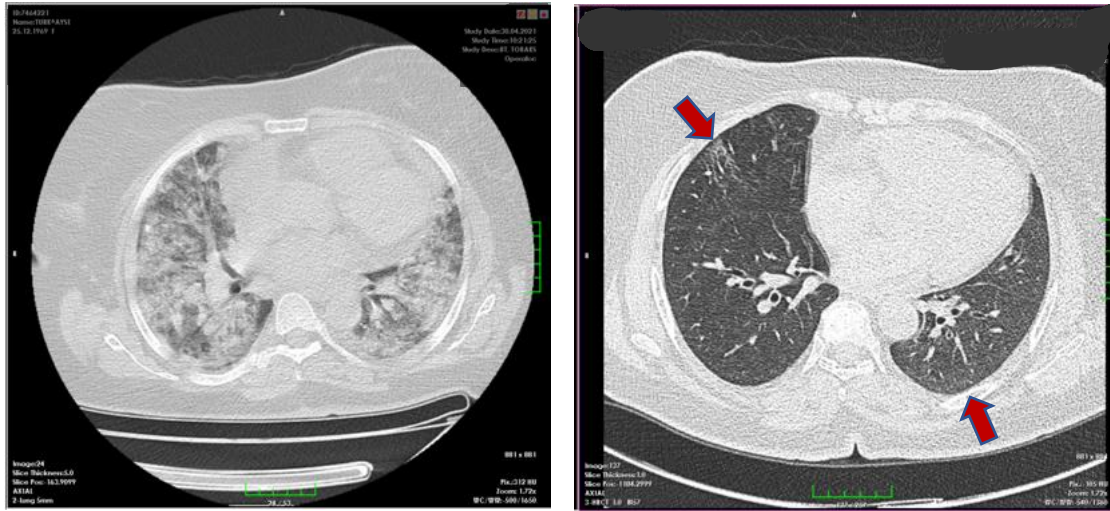


GÖRÜNTÜ 2:



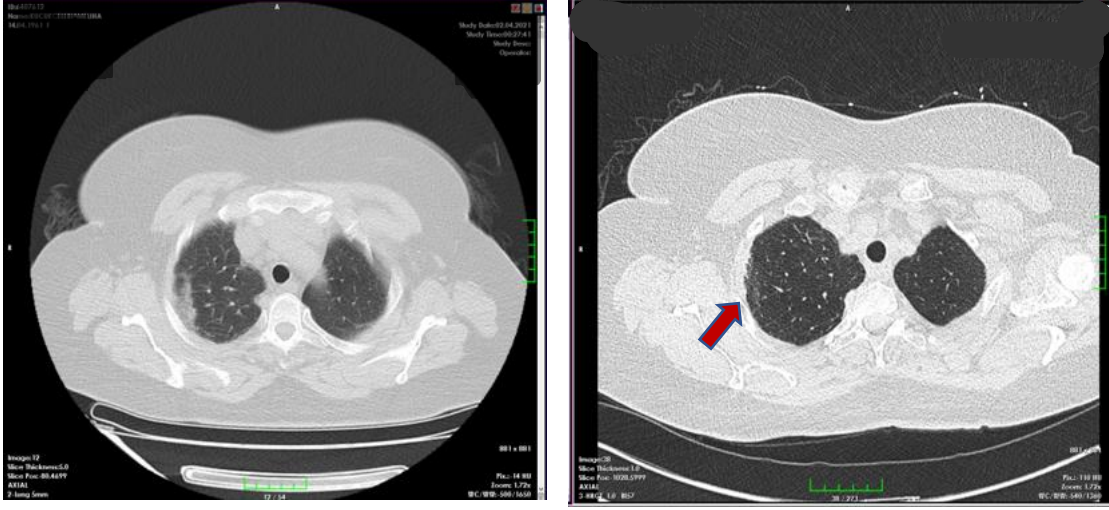
4. 51 yaşında kadın hastaya ait COVID-19 ve sonrasında ait tomografi görüntüleri

GÖRÜNTÜ 1:

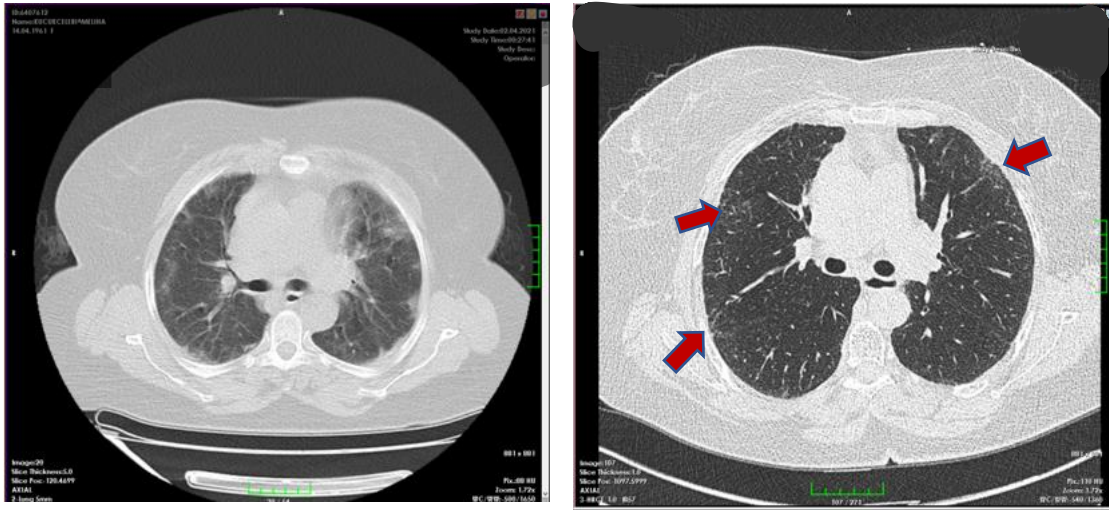


5. 60 yaşında kadın hastaya ait COVID-19 ve sonrasında ait tomografi görüntüleri

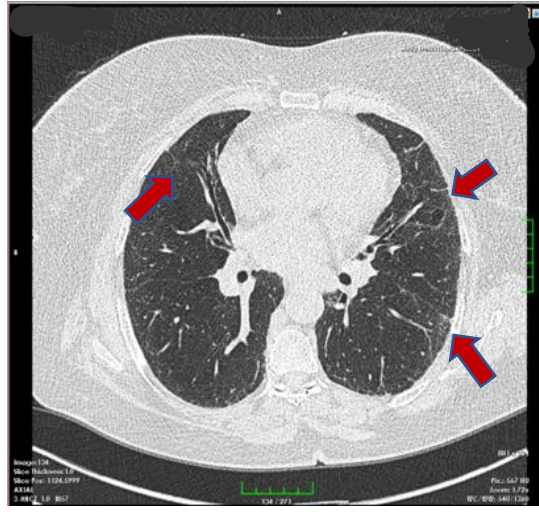
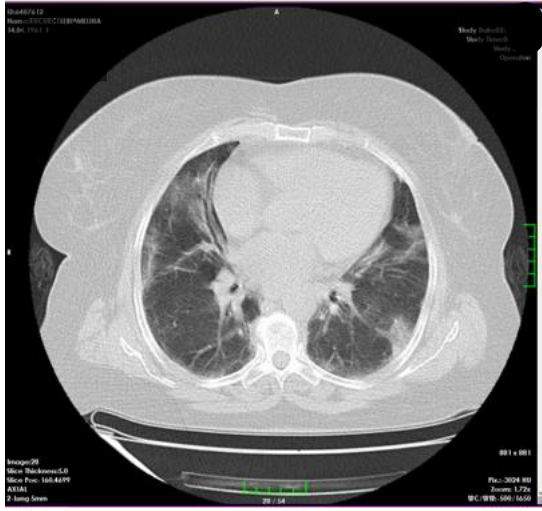
GÖRÜNTÜ 1:



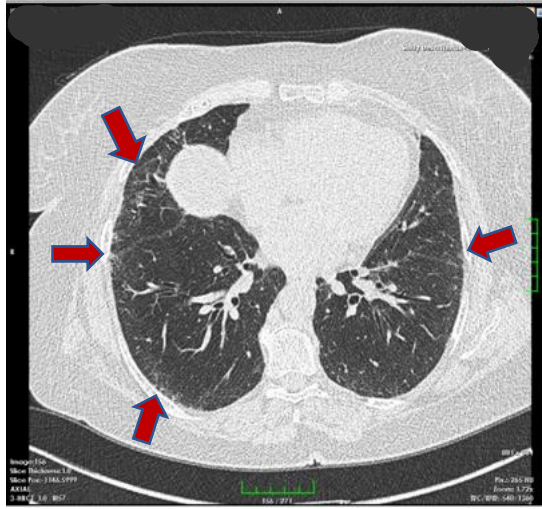
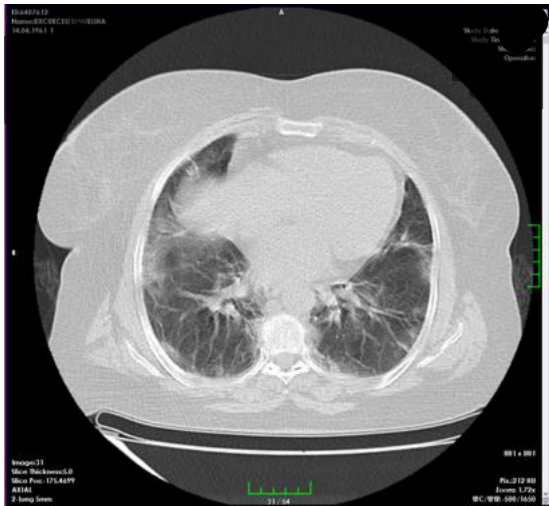
GÖRÜNTÜ 2:



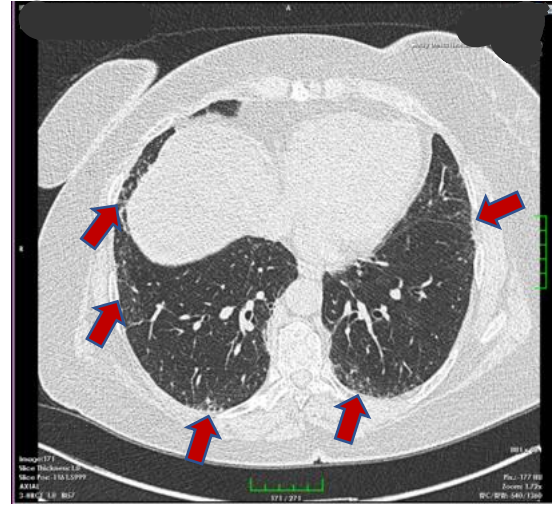
GÖRÜNTÜ 3:



GÖRÜNTÜ 4:

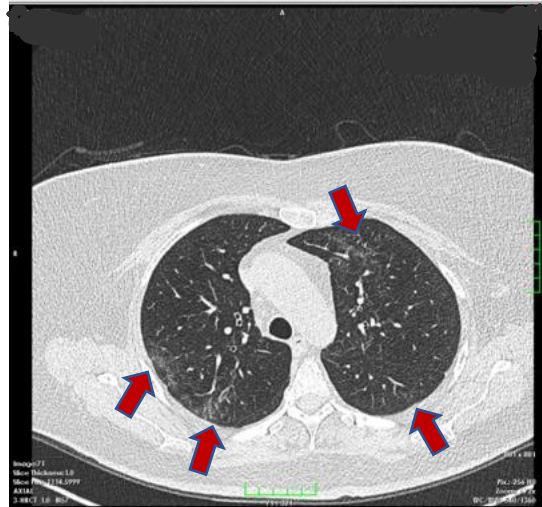
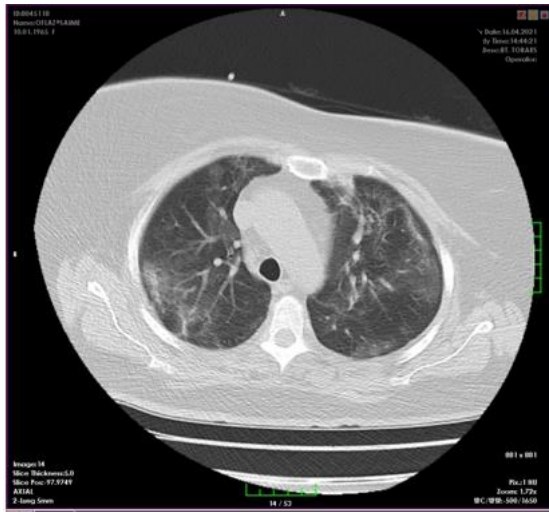


GÖRÜNTÜ 5:

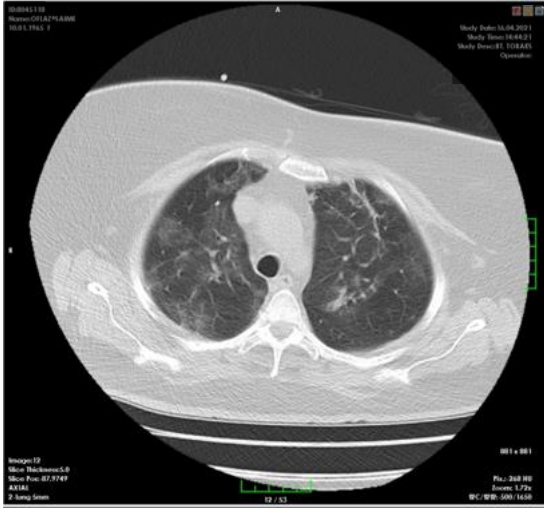


6. 56 yaşında kadın hastaya ait COVID-19 ve sonrasında ait tomografi görüntüleri

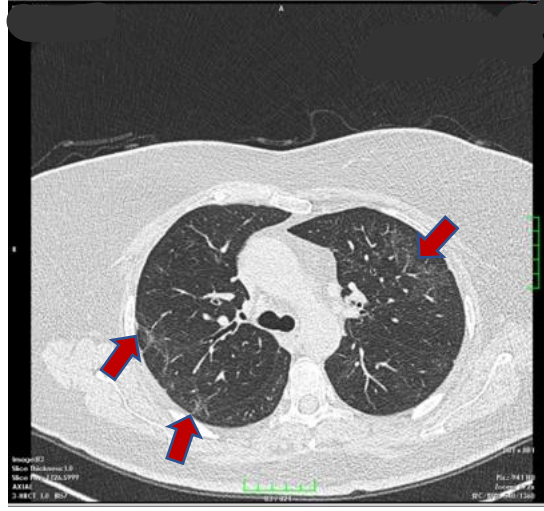
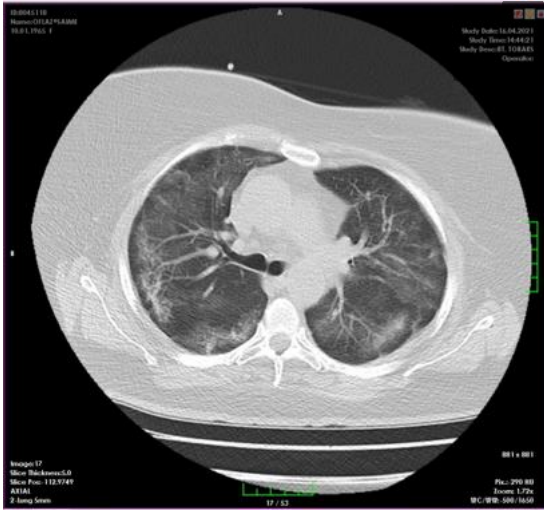
GÖRÜNTÜ 1:



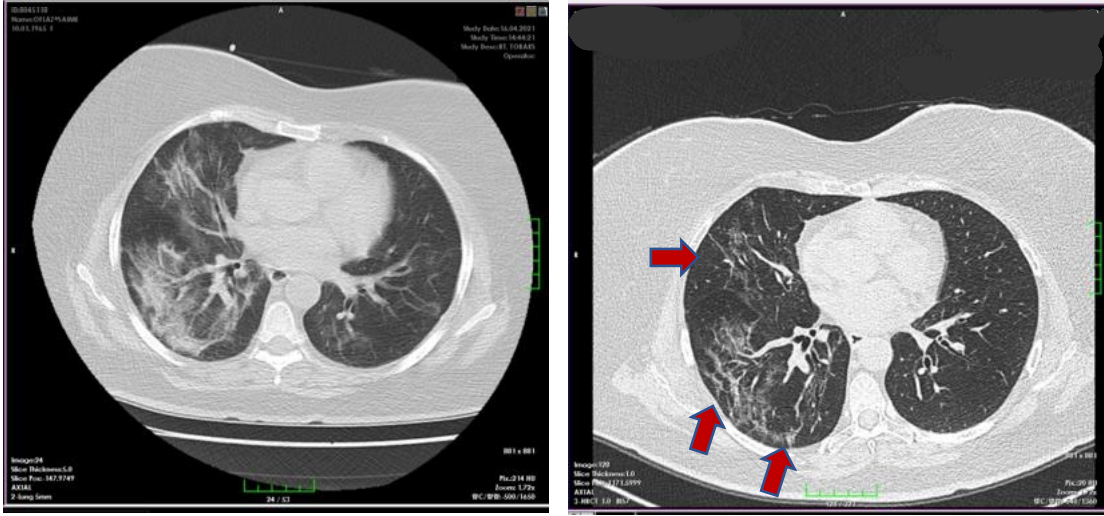
GÖRÜNTÜ 2:



GÖRÜNTÜ 3:



GÖRÜNTÜ 4:

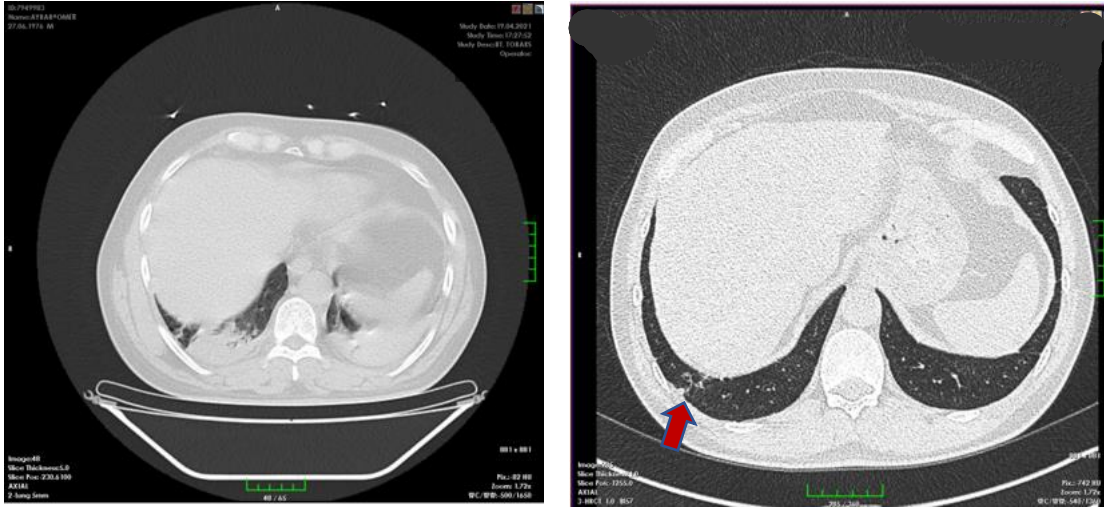


7. 45 yaşında erkek hastaya ait COVID-19 ve sonrasına ait tomografi görüntüleri

GÖRÜNTÜ 1:

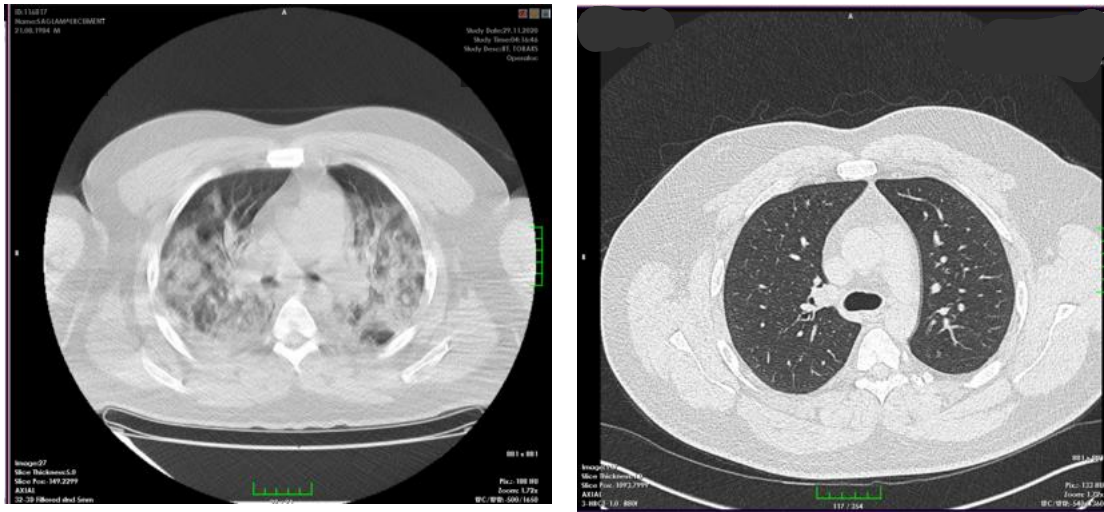


GÖRÜNTÜ 2:



8. 37 yaşında erkek hastaya ait COVID-19 ve sonrasında ait tomografi görüntüleri

GÖRÜNTÜ 1:



GÖRÜNTÜ 2:

