

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

**COVID-19 İLE ENFEKTE SERUM VEYA PLAZMADA ANALİZ EDİLEN
(CRP, PROKALSİTONİN, FERRİTİN, D-DİMER, FİBRİNOJEN, AST,
ALT, LDH) BİYOKİMYA LABORATUVAR SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF OLARAK ROC ANALİZİ, LOJİSTİK REGRESYON
ANALİZİ VE DİĞER İSTATİSTİKİ TESTLER İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mustafa Fatih HAYIRLIOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

KONYA- 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi

**COVID-19 İLE ENFEKTE SERUM VEYA PLAZMADA ANALİZ
EDİLEN (CRP, PROKALSİTONİN, FERRİTİN, D-DİMER,
FİBRİNOJEN, AST, ALT, LDH) BİYOKİMYA LABORATUVAR
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK ROC ANALİZİ, LOJİSTİK
REGRESYON ANALİZİ VE DİĞER İSTATİSTİKİ TESTLER İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mustafa Fatih HAYIRLIOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

KONYA- 2022

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi **Mustafa Fatih HAYIRLIOĞLU**'nun "**Covid-19 İle Enfekte Serum Veya Plazmada Analiz Edilen (Crp, Prokalsitonin, Ferritin, D-dimer, Fibrinojen, Ast, Alt, Ldh) Biyokimya Laboratuvar Sonuçlarının Retrospektif Olarak Roc Analizi, Lojistik Regresyon Analizi Ve Diğer İstatistik Testler İle Değerlendirilmesi**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA / 04.07.2022

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK N.E.Ü./Meram Tıp Fak./Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Ali Muhtar TİFTİK N.E.Ü./Meram Tıp Fak./Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Metin DOĞAN N.E.Ü./Meram Tıp Fak./Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Sedat ABUŞOĞLU Selçuk Üniv./Selçuklu Tıp Fak./Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç. Dr. Çiğdem Damla DENİZ Sağlık Bilimleri Üniv./Konya Şehir Hastanesi/Merkez Laboratuvarı	İmza

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 20/07/2022 tarih ve 15/3 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Enstitü Müdürü

BEYANAT

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

04.07.2022

Mustafa Fatih HAYIRLIOğLU

BENZERLİK RAPORU

Tezin Tam Adı: Covid-19 İle Enfekte Serum Veya Plazmada Analiz Edilen (Crp, Prokalsitonin, Ferritin, D-dimer, Fibrinojen, Ast, Alt, Ldh) Biyokimya Laboratuvar Sonuçlarının Retrospektif Olarak Roc Analizi, Lojistik Regresyon Analizi Ve Diğer İstatistik Testler İle Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı Soyadı: Mustafa Fatih HAYIRLIOĞLU

Dosyanın Toplam Sayfa Sayısı: 96 Sayfa

Covid-19

ORJİNALLİK RAPORU

% 17	% 9	% 1	% 13
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 10
2	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 3
3	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	% 1
5	biyolimon.blogspot.com İnternet Kaynağı	% 1
6	tr.euronews.com İnternet Kaynağı	% 1
7	pure.rug.nl İnternet Kaynağı	% 1
8	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
9	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez sürecimde engin bilgisini, tecrübesini ve emeklerini benden esirgemeyen, her koşulda elinden gelenin fazlasını yapan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK hocama çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimim sürecimi eğlenceli hale getiren, Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Her gün varlıklarına şükrettiğim, emek ve fedakarlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan sevgili anneme ve sevgili babama, sevgili kardeşlerime şükranlarımı sunarım. Hayattaki en büyük varlığım sevgili kızıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mustafa Fatih HAYIRLIOĞLU

İÇİNDEKİLER

Tez Kapağı ve İç Kapak.....	ii
Tez Onay Sayfası.....	iii
Tez Beyan Sayfası.....	iv
Benzerlik Raporu.....	v
Önsöz Ve Teşekkür.....	vi
İçindekiler.....	vii
Kısaltmalar Ve Simgeler Listesi.....	ix
Şekiller Listesi.....	xi
Tablolar Listesi.....	xiii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. COVID-19.....	8
2.1.1. Tanım.....	8
2.1.2. Tarihçe.....	9
2.1.3. Epidemiyoloji.....	12
2.1.4. Etken.....	14
2.1.5. Koronavirüsün Hücre İçi Döngüsü.....	19
2.1.6. Risk Faktörleri.....	22
2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular.....	25
2.1.8. Laboratuvar Bulguları.....	28
2.1.9. Görüntüleme Bulguları.....	28
2.1.10. Tanı.....	32
2.1.11. Tedavi.....	34
2.1.12. Aşılar.....	36
2.1.12.1. İnaktif aşılar.....	37
2.1.12.2. mRNA tipi aşılar.....	38
2.1.12.3. Canlı atanüe aşılar.....	38
2.1.12.4. Toksoid aşılar.....	38
2.1.12.5. Viral vektör.....	38
2.1.12.6. VLP.....	39
2.2. Covid-19 Takibinde Kullanılan Bazı Biyobelirteçler.....	39
2.2.1. Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotranferaz (AST).....	40
2.2.2. C- Reaktif Protein.....	41
2.2.3. Laktat dehidrojenaz.....	42
2.2.4. Ferritin.....	43

2.2.5. Prokalsitonin	44
2.2.6. Fibrinojen	45
2.2.7. D-Dimer	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
3.1. Etik.....	47
3.2. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu	47
3.2.1. Biyokimyasal analiz.....	48
3.2.2. Dahil edilme kriterleri	48
3.2.2. Dışlanma kriterleri	49
3.3. İstatiksel Yöntem	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR.....	68
7. KAYNAKLAR.....	69
8. ÖZGEÇMİŞ.....	75
9. EKLER.....	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

2019- nCov: 2019 Yeni Koronavirüs

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE-2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

AST: Aspartat Aminotransferaz

bat-SL-CoV: Yarasa türevi şiddetli akut solunum sendromu benzeri koronavirüs

BCO: Buzlu cam opasitesi

BT: Bilgisayar Tomografi

CDC: The Centers for Disease Control and Prevention (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)

COVID-19: Coronavirus Hastalığı-2019

CRP: C-Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitüs

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GİS: Gastrointestinal Sistem

HT: Hipertansiyon

IFN γ : İnterferon- γ

IL-6: İnterlökin 6

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MERS-Cov: Ortadoğu Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs

NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi

NEJM: New England Journal of Medicine

PAAG: Posterior-anterior akciğer grafisi

PTE: Pulmoner Tromboemboli

RSNA: Kuzey Amerika Radyoloji Derneği

RT-PCR: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

ROC: Receiver Operating Characteristic

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Yolu yetmezliği Sendromu ile ilgili
Koronavirüs

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TMPRSS2 proteazı- Transmembran Proteaz Serin 2

TNF alfa: Tümör Nekroz Faktör alfa

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. 2019-nCoV enfeksiyonlarının dağılımı (DSÖ-3 Şubat 2020).....8	8
Şekil 2.2. 1918'den bu yana salgına neden olan virüsler, ortaya çıkış zamanları ve yaklaşık mortalite miktarları.....11	11
Şekil 2.3. Koronavirüsün şematik yapısı.....15	15
Şekil 2.4. SARS-CoV-2 taksonomisi.....16	16
Şekil 2.5. 2019-nCoV tam boy genomlarının ve Betacoronavirus cinsinin temsili virüslerinin filogenetik analizi.....19	19
Şekil 2.6. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ACE2'nin rolü.....21	21
Şekil 2.7. 2019-nCoV hücre içi döngüsü.....22	22
Şekil 2.8. Androjen hormonların TMPRSS2 resöptör üzerindeki etkisi ve SARS-COV- 2 etkileşimi.....23	23
Şekil 2.9. Covid-19 hastalığının tahmini inkübasyon süresi dağılımı.....25	25
Şekil 2.10. Bilateral, alt zonlarda tutulum gösteren covid-19 hastalığı Posteroanterior direkt Akciğer grafisi görüntüsü.....29	29
Şekil 2.11. Toraks BT'de bilateral multifokal buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyon alanları.....29	29
Şekil 2.12. Toraks BT'de bilateral yaygın buzlu cam opasiteleri.....30	30
Şekil 2.13. Covid-19 hastasının ilk başvurudan itibaren 2. ve 10. gündeki akciğer grafisi görüntüleri.....30	30
Şekil 2.14. Semptomların başlangıcından itibaren çekilen Toraks BT taramalarındaki, Covid-19 hastalığının akciğer tutulumundaki değişikliği.....31	31
Şekil 2.15. 205 Covid-19 hastasının 20 tanesinden alınan numune örnekleri ve eşik değerle karşılaştırılması.....33	33
Şekil 2.16. D-Dimer, Covid-19 hastalığına etkisi.....46	46
Şekil 4.1. Gruplar arası anlamlı fark saptanan yaş sütun grafiği.....51	51
Şekil 4.2. Gruplar arası anlamlı fark saptanan hataların yatış süresi sütun grafiği...52	52

Şekil 4.3. Gruplar arası anlamlı fark saptanan CRP sütun grafiği.....	55
Şekil 4.4. Gruplar arası anlamlı fark saptanan Prokalsitonin sütun grafiği.....	55
Şekil 4.5. Gruplar arası anlamlı fark saptanan Ferritin sütun grafiği.....	56
Şekil 4.6. Gruplar arası anlamlı fark saptanan D-dimer sütun grafiği.....	56
Şekil 4.7. Gruplar arası anlamlı fark saptanan Fibrinojen sütun grafiği.....	57
Şekil 4.8. Gruplar arası anlamlı fark saptanan LDH sütun grafiği.....	58
Şekil 4.9. Gruplar arası anlamlı fark saptanan ALT sütun grafiği.....	58
Şekil 4.10. Gruplar arası anlamlı fark saptanan AST sütun grafiği.....	59
Şekil 4.11. ROC analizi sütun grafiği.....	60

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.1. Sars-COV, Mers-COV ve Sars-COV2'nin özelliklerinin karşılaştırılması	2
Tablo 2.1. Covid-19 için İtalya ve Çin ülkelerindeki yaş gruplarının mortalite oranları.....	24
Tablo 2.2. Çin'de başvuru sırasındaki hastaların özgeçmişlerindeki ek hastalık bilgileri.....	24
Tablo 2.3. Covid-19 ile enfekte olan hastaların başvuru belirti ve bulguları.....	26
Tablo 2.4. Klinik çalışmalarda veya in vitro çalışmalarda Covid-19 tedavisi için araştırılan antiviraller.....	35
Tablo 4.1. Grupların demografik verileri ve karşılaştırması.....	50
Tablo 4.2. Crp, Alt Ast, D-dimer, Pct ile Ferritin parametrelerinin medyan değerleri.....	50
Tablo 4.3. Covid-19 hastalarının komorbid hastalıklarının gruplara göre dağılımı...	53
Tablo 4.4. Gruplar arası Covid-19 semptomalarının görülme yüzdesi.....	54
Tablo 4.5. ROC (Receiver Operating Characteristic) analiz sonuçları.....	59
Tablo 4.6. Covid-19 hastalarında BT bulguları.....	61

ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Covid-19 İle Enfekte Serum Veya Plazmada Analiz Edilen (Crp, Prokalsitonin, Ferritin, D-dimer, Fibrinojen, Ast, Alt, Ldh) Biyokimya Laboratuvar Sonuçlarının Retrospektif Olarak Roc Analizi, Lojistik Regresyon Analizi Ve Diğer İstatistik Testler İle Değerlendirilmesi

Mustafa Fatih HAYIRLIOĞLU

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doktora Tezi/ Konya-2022

2019 yılı sonlarında, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde başlayıp tüm dünyaya yayılan ve 2 yılı aşkın bir süredir devam eden Covid-19 salgını, pandemi olarak yaşanmaktadır. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Coronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlanmış ve SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Yarasaların olası doğal konak olabileceği düşünülmektedir. Tedavi konusundaki çalışmalar henüz yeterli aşamaya gelmemiştir. Covid-19 hastalığına karşı ülkemizin de üretmiş olduğu ve acil onay almış aşular olmasına rağmen Covid-19'un ölümcül özelliği halen devam etmektedir. Bu nedenle bulaşın erken tanımlanması, önlenmesi ve en önemlisi maske, mesafe, temizlik kuralına uymak büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, Covid-19 tanısı alan ve ayaktan, servis ile yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalarda izlenen laboratuvar parametrelerinden; Alanin Aminotransferazlar (ALT), Aspartat Aminotransferazlar (AST), C-Reaktif Protein (CRP), Laktat Dehidrojenaz (LDH), Ferritin, Prokalsitonin (PCT), D-Dimer ve Fibrinojen düzeylerinin; hastalığın önlenmesi, tedavi ve takibinin mortaliteyi öngörmesi açısından ROC analizi ve diğer istatistiksel analizler ile retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Sağlık Bilimleri Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı onaylanmıştır. Çalışmaya Nisan 2020-Ekim 2020 tarihleri arasında hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Covid-19 Polikliniği ile Acil Servis bölümlerine soğuk algınlığı semptomları ile başvuruda bulunan ve Dünya Sağlık Örgütü rehberine göre Covid-19 tanısı alan 100 ayaktan takip, 100 serviste takip ve 100 yoğun bakım ünitesinde destek tedavisi alan hasta verileri incelenerek hastaların yaşı ve cinsiyeti, komorbid hastalıkları, vital bulguları, yatış esnasındaki biyokimyasal (Ast, Alt, Crp, Ldh, Ferritin, Pct) ve hematolojik (Fibrinojen ve D-dimer) değerleri incelenmiştir. Covid-19 PCR ve akciğer tomografilerindeki parankimal tutulumları ile hastanede yatış süreleri kaydedilmiştir. İstatistiksel analiz için verilerin dağılımı ROC testi ile incelenecektir. İstatistiksel analizler SPSS 21.0 paket programı ile yapılacak, anlamlılık düzeyi <0,05 olarak dikkate alınacaktır.

Çalışmamız 100 ayaktan tedavi alan, 100 serviste yatan ve 100 yoğun bakım ünitesinde destek tedavisi alan toplam 300 hastadan oluşmaktadır. Hastaların genel cinsiyet dağılımı incelendiğinde 162 (%60.4)'sinin erkek, 138 (%39.6)'inin ise kadın olduğu görülmüştür. Hasta grupları arasında yapılan istatistik çalışmada yatış süresi ile crp, prokalsitonin, d-dimer, ferritin, ldh, fibrinojen, testleri arasında anlamlılık derecesi yüksek çıkmıştır (p<0,001). ROC analizi

sonucu crp, prokalsitonin, d-dimer, ferritin, ldh, fibrinojen testleri Covid-19 hastalarında, hastaneye yatış ve mortalite açısından tanı ve prognozu büyük önem taşımaktadır.

Soğuk algınlığı belirtileriyle Covid-19 polikliniğine başvuran hastaların crp, pct, ferritin, d-dimer, ldh, fibrinojen değerinin yüksekliği Covid-19 pnömonisini ve hastalığın ciddiyetini öngörmeye kullanılabilecek biyobelirteçler olarak dikkate alınmalıdır. Ayrıca başvuru anında hastanın genel durumu, Toraks BT görüntülemesi tanı için önemli bir avantaj sağlamaktadır. Hastalığın hızlı yayılması ileri yaşlardaki bireylerde ağır seyretmesi nedeniyle erken teşhisin önemini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, crp, d-dimer, ferritin, pandemi

ABSTRACT

REPUBLIC OF TÜRKİYE

NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY

INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Evaluation Of Biochemistry Laboratory Results Retrospectively By Roc Analysis, Logistic Regression Analysis And Other Statistical Tests, Analysed In Covid-19 Infected Serum Or Plasma (Crp, Procalcitonin, Ferritin, D-dimer, Fibrinogen, Ast, Alt, Ldh)

Mustafa Fatih HAYIRLIOĞLU

Department of Medical Biochemistry

PhD Thesis/Konya-2022

The Covid-19 epidemic, which started in Wuhan, China's Hubei province at the end of 2019, spread all over the world and has been going on for more than 2 years, is experienced as a pandemic. On January 7, 2020, the agent was identified as a new Coronavirus (2019-nCoV) that has not been detected in humans before and was named SARS-CoV-2. Bats are thought to be possible natural hosts. Studies on treatment have not reached a sufficient stage yet. Despite the fact that there are vaccines produced by our country against the Covid-19 disease and received urgent approval, the deadly feature of Covid-19 still continues. For this reason, it is of great importance to identify and prevent the contagion early, and most importantly, to comply with the mask, distance and cleaning rules.

In this study, among the laboratory parameters monitored in patients diagnosed with Covid-19 and treated in the outpatient, service and intensive care unit; Alanine Aminotransferases (ALT), Aspartate Aminotransferases (AST), C-Reactive Protein (CRP), Lactate Dehydrogenase (LDH), Ferritin, Procalcitonin (PCT), D-Dimer and Fibrinogen levels; In this study, it was aimed to evaluate the disease retrospectively with ROC analysis and other statistical analyzes in terms of the prevention, treatment and follow-up of the disease in terms of predicting mortality.

Konya Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital Health Sciences Clinical Research Ethics Committee approval was approved. Between April 2020 and October 2020, 100 outpatient follow-ups, 100 inpatient follow-ups and 100 patients who applied to the Emergency Department of the Clinical Microbiology and Infectious Diseases Clinic of our hospital with cold symptoms and were diagnosed with Covid-19 according to the World Health Organization guideline, were included in the study. The patient's age and gender, comorbid diseases, vital signs, biochemical (AST, ALT, CRP, LDH, ferritin, PCT) and hematological (fibrinogen and D-dimer) values during hospitalization were examined by examining the data of patients receiving supportive treatment in the intensive care unit. Parenchymal involvement in Covid-19 PCR and lung tomography, and hospitalization times were recorded. For statistical analysis, the distribution of the data will be examined by the ROC test. Statistical analyzes will be made with the SPSS 21.0 package program, and the significance level will be considered as <0.05 .

Any statistical study of the disease, regarding d-dimer duration and crp, procalcitonin, procalcitonin, burner, applicability. ROC analysis crp, procalcitonin, d-dimer, ferritin, ldh, fibrinogen

engineering diagnosis and prognosis of Covid-19 patients, hospitalized and children are of great importance.

High levels of crp, pct, ferritin, d-dimer, ldh, and fibrinogen should be considered as biomarkers that can be used to predict Covid-19 pneumonia and the severity of the disease in patients who applied to the Covid-19 outpatient clinic with cold symptoms. In addition, the general condition of the patient at the time of application and Thorax CT imaging provide an important advantage for diagnosis. The rapid spread of the disease increases the importance of early diagnosis due to its severe course in older individuals.

Keywords: Covid-19, crp, d-dimer, ferritin, pandemic

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılının son günlerinde, Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) Çin Ülke Ofisi tarafından, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'ndan yayıldığı düşünülen etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir (Huang ve ark. 2020). 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak, virüs ise Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs (SARS-CoV)'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar bulaş etkeninin tam olarak belirlenememesine ancak SARS-CoV-2'nin, yarasalar koronavirüslerine yakın benzerlik gösteriyor olmasından dolayı yarasaların birinci doğal konak olabileceğini işaret etmektedir (Lu ve ark. 2020). Çalışmalar hala, 2019- nCoV 'un doğrudan yarasalardan mı yoksa bir ara konaktan mı bulaştığı konusundaki belirsizlik devam etmektedir.

İlk teşhis edilen hastalar ile Wuhan'daki Huanan Deniz Ürünleri Pazarı arasında ortak bir bağlantı olduğunu göstermektedir (Chen ve ark. 2020). Sonrasında teyit edilen diğer vakaların sayısı, pazar ile direkt ilişkisi ve temas öyküsü olmayan veya Wuhan'a yolculuk öyküsü olmayan enfekte hastaları içermektedir (Guan ve ark. 2020).

Koronavirüsler, soğuk algınlığından ağır akut solunum sendromlarına (ARDS) kadar çeşitli klinik tablolara yol açan bir virüs ailesidir. 21. yüzyılda önce 2003 yılında Şiddetli Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)' na neden olan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV), daha sonra 2012 yılında Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS)'na neden olan Ortadoğu Solunum Sendromu Yetmezliği Koronavirüsü (MERS-CoV) ortaya çıkmıştır (The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team China CDC 2020).

SARS-CoV Kasım 2002-Temmuz 2003 arasında Çin'de görülmeye başlamış ve DSÖ'nün hızlı ve etkili koordinasyonu ile Temmuz 2003'te küresel bulaşma durdurulmuştur. Bulaş kaynağının yarasalar→misk kedisi/rakun ve son olarak insanlara

bulaştığı görülmüştür. 8800 vakadan 774 birey (%9) yaşamını yitirmiştir. SARS-CoV 29 ülkeye yayılmıştır. MERS-Cov ise, Haziran 2012’de Suudi Arabistan’da ortaya çıkmıştır. Türkiye dahil 27 ülkede görülmüştür. 2494 vakadan 858 birey (%34) yaşamını yitirmiştir. Bulaş kaynağının yarasalı→deve ve insanlara geçtiği görülmüştür. Nazal veya diğer vücut sekresyonları, çiğ deve sütü veya çevresel kontaminasyonla bulaş sağlanmıştır. Özellikle Suudi Arabistan bölgesinde yaşayan insanlarda böbrek yetmezliği rahatsızlığı fazla olduğundan dolayı böbreklerde bol miktarda bulunan ve MERS reseptörü olan dipeptidil peptidaz 4’ün, hücrelere girişinin kolayca gerçekleşmesi mortalite sayısının artmasında rol oynamıştır (The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team China CDC 2020).

Tablo 1.1. Sars-COV, Mers-COV ve Sars-COV2’nin özelliklerinin karşılaştırılması

Karakteristik	SARS-Cov	MERS-CoV	2019-nCoV
İnkübasyon süresi	4-14 gün	2-17 gün	2-14 gün
İnsandan insana bulaşma	Evet	Evet	Evet
R0	2	<1	2-3.5
Asemptomatik kişiden bulaşma	Hayır	Evet	Evet
Nozokomiyal bulaşma	Olguların %58’i	Olguların %70’i	Evet, bilinmiyor

SARS-CoV-2, esas olarak yakın temas ve damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin hapşırma ve öksürme yoluyla ortama saçtıkları damlacıklara, diğer bireylerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmeleri sonucunda bulaşmaktadır (Bulut ve Kato 2020).

Damlacıkların yaklaşık iki metre uzaklığa gittiği ve havada asılı kalmadığı bilinmektedir. Koronavirüs; dış ortama, alkol ve dezenfektanlara çok dayanıklı olmayıp, ancak plastik ve çelik yüzeylerde 72, kartonlarda ise 24 saate kadar canlı kalabilmektedir. Nazofarengeal sürüntüde ve dışkıda bir aydan uzun kalabildiği tespit edilmiştir (Kumar 2020; Zhong ve ark. 2020).

Enfeksiyonun yaygın belirtileri arasında ateş, öksürük, kas-eklem ağrıları, nefes darlığı olmakla birlikte burun tıkanıklığı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, koku-tat kaybı ve ishal de görülmektedir. Daha ciddi vakalarda, pnömoni, Akut Respiratuar

Distres Sendromu (ARDS), koagülopati, çoklu organ yetmezliği görülürken ilerleyen süreçte ölüme neden olmaktadır (Rothan ve Byrareddy 2020).

Ağır kliniği bulunan Covid-19 hastalarında ani ve çok yüksek miktarlarda proinflamatuvar sitokinlerin salınımı sonucunda Sitokin fırtınası adı verilen bir durum gerçekleşmektedir. Bu duruma esasen makrofaj aktivasyonunun ve perforin geni mutasyonlarının neden olduğu düşünülürken, Covid-19'da makrofajlarla birlikte, dendritik hücreler ve Th1, Th2 ve Th17 lenfositler de rol almaktadır. Bunun sonucunda, yüksek miktarlarda ve hızlı bir şekilde ortama salınan çeşitli sitokinler ile kemokinler morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (Atak Yücel ve Bayrakal 2020).

SARS CoV-2'ye bağlı dünyada 209 ülkede 31 Mart 2022 tarihine kadar 475 milyon üzerinde vaka ve 6.10 milyon üzerinde ölüm bildirilmiş olup, pandemi süreci halen devam etmektedir. Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde saptanmış olup aynı tarihlerde dünyada 12.48 milyon vaka ve 82.361 ölüm bildirilmiştir (Johns Hopkins University Retrieved 11 March 2020).

Türkiye Covid-19 sıralamasında Dünya genelinde ABD, Hindistan, Brezilya, Birleşik Krallık, Rusya ve Fransa'nın ardından 7. sırada yer almaktadır. Bu sayılar her geçen saniye daha da artmaktadır (Johns Hopkins University Retrieved 31 March 2022).

SARS CoV-2'nin ortaya çıkışından itibaren ülke yönetimlerinin gerçekleştirdiği denetimler ve kısıtlamalar, pandemi sürecinin başarılı bir şekilde sonuçlanmasında temel belirleyicilerden birisi olmuştur. Covid-19 hastalığının yayılması sonucunda, hemen hemen tüm dünyada ülkelerin koronavirüsün yayılımını engellemek için radikal kararlar almışlardır. Ülke sınırlarının kapatılması, seyahatlerin kısıtlanması, uzaktan eğitime geçilmesi ve dönüşümlü esnek çalışma, sokağa çıkma kısıtlamaları, sosyal ve kültürel tüm aktivitelerin kısıtlanması veya ertelenmesi sonucunda ülkelerdeki ekonomik sıkıntılar giderek artmış ve küresel boyutta krizlere yol açmıştır.

Etkili bir tedavi konusunda ise çalışmalar halen sürmektedir. Tedavi kılavuzlarında ve hastalık yönetimi ile ilgili tavsiyeler, akut solunum sıkıntısı sendromlu hastaların tedavilerinden elde edilen verilere, Covid-19 hastalarında ortaya çıkan retrospektif verilere, uzman görüşlerine ve Covid-19 hastalarını tedavi eden klinisyenlerin gözlemlerine ve SARS-CoV ve MERS-CoV ile olan deneyimlere dayanarak önerilmiştir.

Covid-19 hızla yayılırken tedavi konusunda çeşitli antiviral ve immünomodülatör ilaçların kullanımı düşünülmüş ve bir kısmının Covid-19 hastaları üzerindeki sonuçları yayınlanmıştır. Sıtma tedavisi ve profilaksisinde kullanılan klorokin (Q); romatoid artrit ve sıtma gibi çeşitli inflamatuvar sendromların tedavisinde kullanılan hidrosiklorokin (HQ) Covid-19 hastaları için kullanılan ilaçlardan bazılarıdır. Her ikisinde koronavirüsler üzerine in vitro etkisi gösterilmiş olup, immün modülasyon rolüne ilave olarak, koronavirüsler tarafından hücre girişi için gerekli iki önemli adım olan reseptör bağlanmasını ve membran füzyonunu inhibe etmektedir. Klorokin'in, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) (SARS-CoV'nin hücresel reseptörü) glikolizasyonuna müdahale ederek ve konak hücre ile virüs füzyonunu bloke ederek, enfeksiyon öncesi ve sonrasında antiviral bir etki gösterdiği görülmüştür (Gao ve ark. 2020; Gautret ve ark. 2020; Zhou ve ark. 2020).

Remdesivir, Ebola ve Marburg tedavileri için geliştirilmiş, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü yeni bir antiviral ajandır. SARS-CoV ve MERS-CoV'un tedavisindeki tecrübelerle dayanılarak, Covid-19 tedavisi için düşünülmüştür. Remdesivir, SARS-CoV2'ye in vitro etkisi olduğu gösterilen ancak faz 3 çalışmaları devam eden nükleozid analogu olup ABD'de Covid-19 tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Wang ve ark. 2020). Favipravir, yeni bir tip RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibitörü olup, klinik çalışmalar halen devam etmektedir.

COVID-19'un tedavi yöntemi için şu ilaç sınıfları geliştirilmektedir:

- Antiviraller: Remdesivir, favipravir
- Antikorlar: TDP (taze donmuş plazma), hiperimmunglobulinler
- Anti-inflamatuvar ajanlar: Deksametazon, statinler
- İmmünomodülatörler: Tocilizumab, sarilumab, anakinra, ruxolitinib

- Antikoagülanlar: Heparin
- Antifibrotikler: Tirozin kinaz inhibitörleri

Kasım 2021 yılında Amerika Birleşik Devletleri, Meksika ve Brezilya'daki 38 çalışma bölgesinden 1231 vaka üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda Covid-19'un klinik tedavisinde ağızdan alınan antiviral ilaç olan hidrosiklorokin etken maddeli Favipravir adlı ilacın klinik deneylerinde, iyileşmeye yardımcı olma noktasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadığı açıklanmıştır. Bunun sonucunda birçok ülke Covid-19'un tedavisinde favipiravir adlı ilacın kullanımını yasaklamıştır (Stasi ve ark. 2020).

Covid-19 hastalığına karşı Kasım 2020'den itibaren birçok aşı geliştirilmiştir ve acil kullanım onayı almıştır. Covid-19 için bugüne kadar Sinovac, Sputnik V, BNT162b2, BBIBP-CorV, Moderna, PfizerBioNTech AstraZeneca aşılarının kullanımı onaylanmıştır (Zhao ve ark. 2020). Ülkemizde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafınca önce Ocak 2021'den itibaren inaktif bir aşı olan Sinovac, Nisan 2021'den itibaren bir mRNA aşısı olan Pfizer-BioNTech aşısı sağlık çalışanları ve riskli yaş grubundaki bireylerden başlayarak uygulanmaya başlanmıştır. 22 Aralık 2021 tarihinde ise Erciyes Üniversitesi tarafından başlatılan ve klinik aşamaları başarıyla geçerek TURKOVAC ismiyle anılan yerli aşıya, TITCK tarafından acil kullanım onayı verilerek kullanımına başlanmıştır (T.C Sağlık Bakanlığı 2021). Bulaşın erken tanımlanması ve önlenmesi yanında aşı olmakta büyük önem taşımaktadır (Zhou ve ark. 2020).

DSÖ, Covid-19 vakalarını hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere 4 gruba ayırmıştır. Oksijen saturasyonu (SpO2) %90'dan az ve dakikada solunum sayısı 30'dan fazla olan pnömoni vakaları şiddetli vaka olarak tanımlanmıştır. ARDS, septik şok, sepsis durumları ise kritik vaka olarak tanımlanmaktadır. Covid-19 vakalarının %15'i hastalığı şiddetli geçirirken, %5'i ise kritik vakadan oluşur ve yoğun bakımda tedavi edilmesi gerekmektedir. Şiddetli ve kritik gruptaki hastalar çoğunlukla 65 yaş ve üzerinde, kronik hastalığı olan kişilerdir (Grein ve ark. 2020). Yapılan çalışmalar, ciddi akut solunum sendromu olan SARS-CoV-2 ile enfekte olan

olguların, %20 kadarının hastaneye yatmayı gerektiren, ciddi hastalık geliştirdiğini göstermektedir (Huang ve ark. 2020).

Uygulanan tedavi farklılığı gibi nedenlerle Covid-19'un mortalite sıklığı, farklı çalışmalarda farklı saptanmaktadır. Örneğin, İtalya'da tahmini Covid-19 mortalite oranı Mart 2020 ortasında %7,2'dir (Onder ve ark. 2020). Buna karşılık, Güney Kore'de Mart 2020 ortasında tahmin edilen Covid-19 mortalite oranı %0,9 olduğu görülmüştür (<https://www.cdc.gov/board/board>). Ülkemizde ise bu oran %1,2'dir. Bu farklılıkların nedeni olarak; ülkelerdeki yaşlı nüfus oranı, virüsün yayılım hızı ve alınan tedbirlere uyum gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

Covid-19 hastalık belirtileri arasında ateş, halsizlik, öksürük, yaygın kas ağrısı, nefes darlığı, oral alım bozukluğu gibi belirtiler sayılabilir. Wuhan'da yapılan bir çalışmada Covid-19 pnömonisi ile yatırılan 138 hastanın; %99'unda ateş, %59'unda kuru öksürük, %35'inde miyalji, %31'inde nefes darlığı, %70'inde yorgunluk ve %27 oranında öksürüğe balgam eşlik etmekteydi (Wang ve ark. 2020).

Covid-19 tedavisinde biyobelirteç de prognozu öngörmede kullanılmaktadır. İleri yaşlarda (≥ 65 yaş), yüksek ateş ($\geq 39^\circ$ C), komorbiditeler (örn. Hipertansiyon, diyabet, KVVH, KOAH...), C-reaktif protein, ferritin ve pıhtılaşma fonksiyonuyla ilgili göstergeler (D-dimer, fibrinojen) ARDS oluşumu için risk katsayısını artırdıkları bulunmuştur (Hui ve ark. 2020).

Hastaneye yatırılmış Covid-19 hastaları arasında yaygın laboratuvar bulguları arasında yüksek aminotransaminaz düzeyleri, yüksek LDH düzeyi, lenfopeni ve yüksek inflamatuvar belirteçler (örn. Ferritin, C-reaktif Protein, Prokalsitonin) bulunmaktadır (Gorbalenya ve ark. 2020).

Endotel hücrelerinde ACE2 reseptörü bulunmasından dolayı, Covid-19 pıhtılaşmaya eğilim yaratmaktadır. Bu nedenle D-dimer ve fibrinojen yüksekliği de şiddetli vakalarda gözlenmektedir (Goyal ve ark. 2020; Wu ve ark. 2020).

Laboratuvar bulguları, hastaların seyrini tahmin ve takip etmede önemli biyobelirteçlerdir. Bu tetkiklere bakarak hastalığın şiddetini, hastaların ayaktan takip

edilme, yatarak tedavi etme ya da YBÜ desteği almasını belirlemede fayda sağlamaktadır.

Laboratuvarın yanı sıra radyolojik tetikler de SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akciğerde yayılımını saptamada ve Şiddetinin tayininde sıklıkla kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemi olarak akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve göğüs ultrasonografisi kullanılmaktadır. En yüksek diagnostik sonuçlar BT ile elde edilmektedir. Covid-19 vakalarının %97'sinde BT'de bulgu saptanmaktadır. En sık buzlu cam opasiteleri görölmektedir (Hui ve ark. 2020; Zhang ve ark. 2020).

Bu çalışmada, Covid-19 tanısı alan ve ayaktan, servis ile yoğun bakım ünitesinde tedavi gören vakalarda izlenen laboratuvar parametrelerinden; ALT, AST, CRP, LDH, Ferritin, Prokalsitonin, D-Dimer ve Fibrinojen düzeylerinin hastalığın önlenmesi, tedavi ve takibinin mortaliteyi öngörmesi açısından ROC analizi ve diğer istatistiksel analizler ile retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

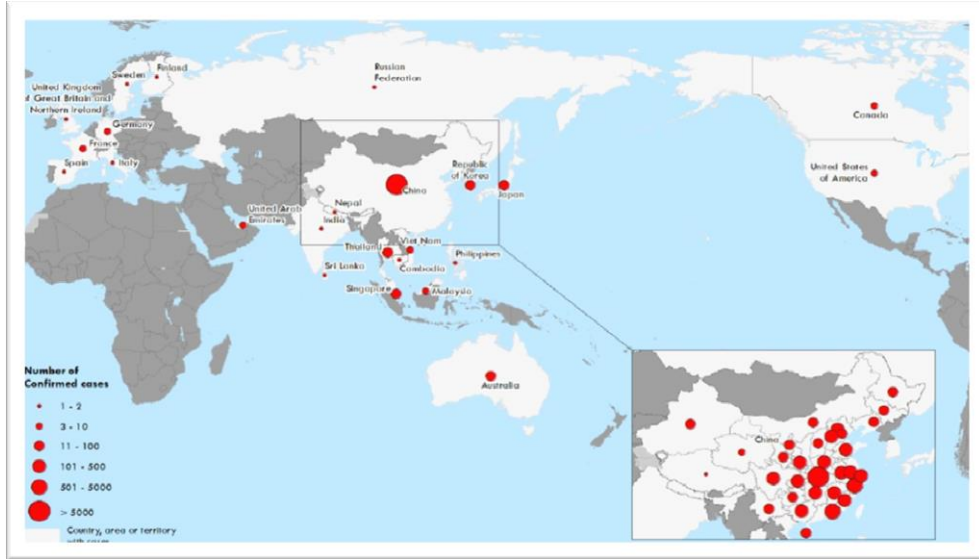
Çalışma 01.04.2020 ile 01.10.2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Hastenesi'ne soğuk algınlığı belirtileri olan öksürük, ateş, burun akıntısı, boğaz ağrısı, nefes darlığı gibi semptomlarla başvuruda bulunmuş ve yapılan RT-PCR sonucunda Covid-19 tanısı alan vakalardan istenilen, Covid-19 ile enfekte serum ve plazmadan analiz edilen biyokimyasal biyobelirteçlerin sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma, grup 1 100 vaka evde izolasyonda olan, grup 2 100 vaka hastanede serviste yatan ve grup 3 100 vaka yoğun bakım ünitesinde destek tedavisi alan rastgele örneklem yöntemiyle seçilen toplam 300 vakadan oluşmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanım

COVID-19 hastalığı insanlarda şiddetli akut solunum yolu sendromu Koronavirüs 2' nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir solunum sistemi hastalığıdır. İlk olarak 2019 yılının son günlerinde Çin'in Wuhan şehrinde keşfedilmiş olan bu hastalık, keşfinden bu yana dünya genelinde yayılarak 2020 yılının Mart ayından beri koronavirüs pandemisine yol açmıştır (Hui ve ark. 2020).



Şekil 2.1. 2019-nCoV enfeksiyonlarının Dağılımı (DSÖ-3 Şubat 2020)

Covid-19 etkeni, koronavirüs ailesinden bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 'dir (Gorbalenya ve ark. 2020). Küresel olarak, 300 milyondan fazla Covid-19 vakası rapor edilmiştir. İnsandan insana bulaşması solunum damlacıkları ve temas ana bulaşma yoludur, ancak bazı kaynaklarda fekal-oral bulaşma yolunun varlığını da ortaya koymuştur (Guan ve ark. 2020; Zhang ve ark. 2020).

2.1.2. Tarihçe

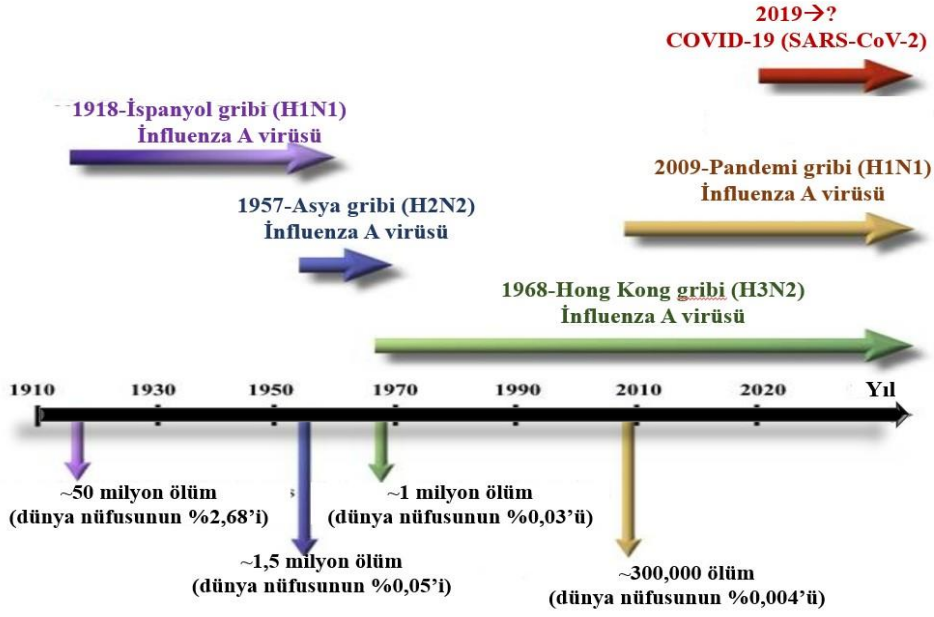
12 Aralık 2019 tarihinde Dünyanın en kalabalık ülkesi olan Çin'in, Wuhan kentinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının görülme sıklığının artması üzerine bunun olağanüstü bir durum olduğu düşünülerek 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bildirimde bulunmuştur (<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov>). Epidemiyolojik veriler neticesinde 3 Ocak 2020'ye kadar toplam 44 pnömoni vakası saptanmıştır. Sonrasında Çin'de birçok şehirde bu vakalar görülmeye başlanmış ve bir salgına dönüşmüştür. (Wu ve ark. 2020). 7 Ocak 2020'de yapılan çalışmada SARS-CoV-2'nin genom dizilimi ortaya çıkarılmış ve DSÖ tarafından hastalığın SARS olmadığını ancak yeni bir tip koronavirüsten kaynaklandığı açıklanmıştır (Lu ve ark. 2020). 10 Ocak 2020'de virüsün gen dizilimi açıklanmış ve DSÖ tarafından 12 Ocak 2020'de ise virüs 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. 13 Ocak 2020'de Çin dışında ilk vaka, Tayland Halk Sağlığı Bakanlığı tarafından Çin'in Wuhan bölgesinden gelen 1 kişide rapor edildiğini açıklamıştır (Kumar 2020). 30 Ocak 2020'de DSÖ, 2019-nCoV'u uluslararası öneme sahip altıncı halk sağlığı acil durumu olarak ilan etmiş ve hastalığın adını "2019-nCoV akut solunumsal hastalık (ARDS)" olarak duyurmuştur (<http://covid19.who.int/>). 16 Ocak 2020'de Japonya; 20 Ocak 2020'de Güney Kore virüs ile ilgili ilk vakanın tespit edildiğini dünyaya duyurmuştur. 21 Ocak'ta virüsten etkilenenlerin sayısı Çin'de 300'ü aşmış ve altı kişi hayatını kaybetmiştir. DSÖ'nün Çin Halk Cumhuriyeti Covid-19 raporuna göre ölüm vakaları genellikle ileri yaştaki ya da eşlik eden kronik hastalığı ve immünsüpresif durumu olan bireylerden oluştuğu belirtilmekteydi. Aynı gün DSÖ, virüsün insandan insana bulaştığını duyurmuştur. 21 Ocak'ta Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin Seattle kentinde ilk vaka tespit edilmiştir. Çin, 23 Ocak'ta Wuhan'ı karantinaya almış, 11 milyon nüfuslu kente girişler ve çıkışlar durdurulmuştur. Avrupa'da ilk Covid-19 vakası 25 Ocak'ta Fransa'dan bildirilmiş ardından aynı gün Avustralya, Malezya ve Kanada'da da ilk vakaların görüldüğü duyurulmuştur. 26 Ocak'ta Latin Amerika'da ilk Covid-19 vakası Brezilya'da izlenmiştir.

Orta Doğu'da ilk vaka Birleşik Arap Emirlikleri'nde (BAE) 29 Ocak'ta görülürken, iki Asya ülkesi Hindistan ve Filipinler, ilk vakayı 30 Ocak'ta gördüklerini açıklamıştır. İngiltere, İspanya, İsveç ve Rusya 31 Ocak'ta ilk Covid-19

vakalarının görüldüğünü duyurmuşlardır (Hui ve ark. 2020). Çin dışındaki ilk ölümlü vaka ise 1 Şubat 2020 tarihinde Filipinlerde rapor edilmiştir (<https://www.doh.gov.ph/covid-19/case-tracker>). 11 Şubat 2020'de DSÖ tarafından resmi olarak Koronavirüs hastalığı-2019 (2019-nCoV) olarak adlandırılmıştır ([https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019))). Afrika kıtasındaki ilk vaka 14 Şubat'ta Mısır'da görülmüştür. Türkiye'de ilk vaka 11 Martta görülürken aynı gün DSÖ tarafından Covid-19'u resmi olarak pandemi ilan etmiştir (Zhang ve ark. 2020).

2019-nCoV nedeniyle ölenlerin sayısı 9 Şubat 2020'de 800'ü aşarken bu durum 2002-2003'te yaşanan ve 773 kişinin öldüğü SARS salgını geride bırakmıştır. Virüs, filogenetik analize dayalı Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından 11 Şubat 2020'de resmi olarak SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (Gorbalenya ve ark. 2020). Covid-19 'un ilk çıkış noktası ve merkezi üssü Çin iken, alınan çok sert tedbirlerle 4 aylık bir sürede salgın kontrol altına alınırken; DSÖ, 13 Mart 2020'de Avrupa'nın artık Covid-19 salgınının “merkez üssü” haline geldiğini açıklamıştır (Lu ve ark. 2020). ABD ve Avrupa'da yeni vaka ve ölüm sayılarının artması nedeniyle Mart ayı itibariyle bu bölgeler salgının merkezi haline gelmiştir. Çin'de ilk kez 7 Nisan 2020'de yeni ölümlere rastlanmadığı bildirilirken, aynı gün salgının ortaya çıktığı Wuhan kentinde karantina kaldırılmıştır.

Covid-19, 1918 grip salgınından bu yana belgelenen beşinci salgın durumundadır. 11 Mart 2020'de DSÖ'nün pandemi olarak nitelendirdiği COVID-19, ölüm sayısına göre 50 milyon insan ölümüne neden olan 1918 İspanyol gribi (H1N1) dışındaki diğer üç salgını geçmiş durumdadır.



Şekil 2.2. 1918'den bu yana salgına neden olan virüsler, ortaya çıkış zamanları ve yaklaşık mortalite oranları (DSÖ)

Her virüs gibi Covid-19 da zaman içinde "mutasyon" olarak adlandırılan bazı değişimler, virüsün temel özelliklerini ve dolayısıyla etkisini önemli ölçüde farklılaştırmıştır. Virüsün yüksek virulansı nedeniyle insan popülasyonunda hızla yayılması ve genetik yapısında mutasyonlarla sürekli değişikliğe uğradığı gözlenmiştir. Uzmanlar, Avrupa'da artan Covid-19 vakalarıyla Aralık 2020 itibariyle üçüncü dalganın başladığını duyurmuşlardır. Artan olgu sayılarıyla Türkiye, Eylül 2020 itibariyle ikinci dalganın, Nisan 2021 itibariyle üçüncü dalganın, Aralık 2021 itibariyle dördüncü dalganın merkezi bölgelerinden biri haline gelmiştir.

Bilim insanları, Covid-19'un sürekli mutasyona uğramasının virüsün ne kadar kolay yayıldığını, hastalık tablosunu, aşılardan bağışıklık sağlama düzeyini, teşhis, tedavi ve koruma tedbirlerinin başarısını etkilediğine belirtmişlerdir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Covid-19'un bugüne dek ortaya çıkan mutasyonları içinde 4'ünü "endişe verici", 8'ini "izlenmesi gereken" varyant olarak tanımlamıştır. DSÖ, "Endişe Verici Varyant" (VOC) olarak tanımladığı mutasyonların, "virüsün bulaşıcılığını ve yayılma riskini artırabildiği, öldürücülüğünü veya hastalık belirtilerini değiştirebildiği, önleme ve kontrol tedbirlerinin etkinliğini azaltabildiği" uyarısını yapmıştır.

"EndiŒe Verici Varyant" olarak belirlenen 4 varyanta Alfa, Beta, Gamma ve Delta; "İzlenmesi Gereken Varyant" olarak kategorize edilen 8 varyanta ise Epsilon (2 varyant), Zeta, Eta, Teta, Iota, Kappa ve Lambda adları verilmiŒtir.

EndiŒe verici varyantlardan ilk kez İngiltere'de tespit edilene "Alfa", Güney Afrika'da tespit edilene "Beta", Brezilya'da tespit edilene "Gamma" ve Hindistan'da tespit edilene "Delta" denildi. Daha sonra yine Hindistan'da delta plus ve son olarak Afrika kıtasında Omicron varyantı baskın tür haline gelmiŒtir. GerçekleŒen her mutasyonun virüsün daha kolay yayılmasına, akciğer hücrelerine daha kolay bağlanmasına yol açtığı, aŒılara ve antikor tedavisine direnci artırdığı belirtilmiŒtir.

2.1.3. Epidemiyoloji

31 Mart 2022 tarihi itibarıyla Dünya'da 351.273.958 onaylanmış vaka, 243.806.942 iyileŒen vaka varken SARS-CoV-2 nedeniyle 5.413.372 insan da hayatını kaybetmiŒtir (<http://covid19.who.int/>). Johns Hopkins Üniversitesi istatistiklerine göre, 24 Nisan 2020 itibarıyla küresel mortalite oranı %7,0 idi (190.872/2.709.483) (<https://gisanddata.maps.arcgis.com/>). Mortalite rakamları bölgesel bazda oldukça heterojen bir yapı göstermektedir (Lazzerini ve Putoto 2020). Covid-19 mortalitesi Almanya'da %0,2 iken İtalya'da %7,7 Türkiye'de %1,2 olarak bulunmuŒtur. (Lazzerini ve Putoto 2020).

Salgının baŒlangıcında Wuhan'da yapılan epidemiyolojik araŒtırma, canlı hayvan satan, hastaların çoğunun çalıŒtığı veya ziyaret ettiğı ve daha sonra dezenfeksiyon için kapatılan bir deniz ürünleri pazarı ile bir baŒlangıç iliŒkisi olduğunu ortaya koymuŒtur (<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf>). 99 olgudan oluŒan bir çalıŒmada, yaŒ ortalamasının 55 (21 yaŒ-82 yaŒ) olduğu ve %68 erkek ile %32 kadından oluŒmaktadır. 99 olgunun %49'u hayvan pazarında bulunmuŒ, %51'inde komorbidite bulunmaktadır. %23'ünde YBÜ ihtiyacı oluŒmuŒ, %11'i ise yaŒamını yitirmiŒtir (Zhou ve ark 2020). Wuhan'da yapılan 191 hastanın verilerinin incelendiğı bir çalıŒmada ise hastalığa yakalananların medyan yaŒı 56 (18 yaŒ-87 yaŒ) idi (Zhou ve ark. 2020).

SARS-CoV-2'nin insandan insana bulaşması esas olarak hastalar veya inkübasyon sürecindeki taşıyıcılarla yakın temasta bulunan bireyler de dahil olmak üzere aile üyeleri arasında gerçekleşmekteydi (Cai ve ark. 2020; Guan ve ark. 2020).

Covid-19 enfeksiyonu, çocuklarda semptomatik olarak nispeten nadir görülmektedir. Klinik olarak ciddi vakalar görülmesine rağmen, hastalık şiddeti genellikle hafiftir (Cai ve ark. 2020). Bunun nedeni; SARS-CoV-2'nin konak hücreye tutunması, SARS-CoV'daki gibi, hücre zarındaki ACE2 reseptörleri aracılığı ile olmasıdır. ACE2 reseptörlerinin vücuttaki dağılımı Covid-19'un klinik tablosu ve hastalığın şiddetinde önemlidir. Yapılan çalışmalar SARS-CoV-2'nin bu reseptöre SARS-CoV'a kıyasla 10 kat daha sıkı bağlandığını göstermiştir. Ayrıca virüsün üst solunum yoluna afinitesinin yüksek olması etkenin bulaşıcılığını arttırmaktadır. Nazal epiteldeki ACE2 reseptörleri virüsün vücuda en sık giriş noktalarından birisidir. Çocuklarda nazal epitel hücrelerinde ACE2 ekspresyonu yetişkinlere kıyasla daha az olması sonucunda çocuklardaki vaka sayısındaki azlığın, nazal epitelde daha az ACE2 reseptörü bulunmasından kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. ACE2 ekspresyonunun yaş ile birlikte artış gösterdiği de raporlanmıştır (Thygesen ve ark. 2020).

Covid-19 enfeksiyonu olan bir kişiden; ortama bulaşma riski, maruziyetin türü ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve olası bireysel faktörlere (örn. solunum salgılarındaki virüs miktarı, yaş, kronik hastalık) göre değişir.

Sekonder enfeksiyonların çoğu hane halkının temasları arasında, sağlık ortamlarında kişisel koruyucu ekipman kullanılmadığında görülmektedir. Yakın, kişisel temasın olabileceği aile, iş veya sosyal toplantıların ardından vaka kümeleri de bildirilmiştir (Ghinai ve ark. 2020).

Covid-19'lu hastaların, hastane odalarında çevresel ortamlara SARS-CoV-2 kontaminasyonunun aşırı miktarda olduğu tespit edilmiştir (Kumar 2020). Singapur'da yapılan bir çalışmada, semptomları hafif Covid-19'lu bir hastanın izolasyon odasında cansız yüzeylerde (kapı kolları, ışık anahtarları, yatak ve korkuluklar, pencereler, klozet, lavabo) Covid-19 RNA'sı tespit edilmiştir. Dış ortamda, yüzeyler

üzerinde viral kalıcılığın süresi ortam sıcaklığına, nem oranına ve bulaşan materyalin büyüklüğüne bağlı olarak değiştiği yorumlanmıştır.

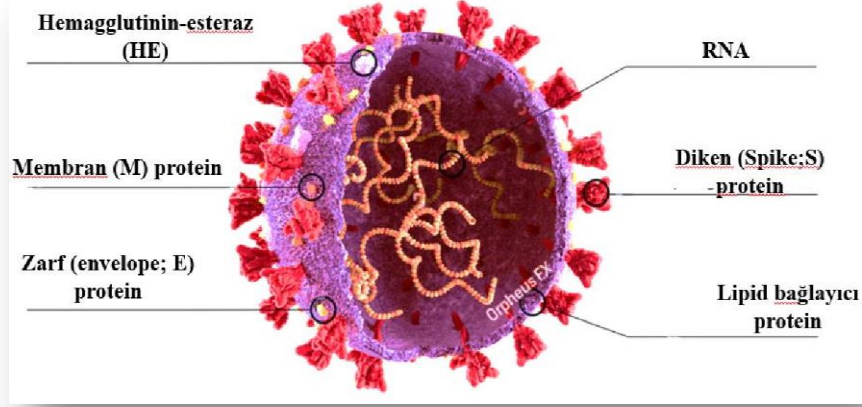
Covid-19 hastaları tarafından, hava yolundan damlacık şeklinde (damlacığın çapı 5 ile 10 μm arasında) veya fekal yol ile önemli çevresel kontaminasyon oluşabilir. Çevre, potansiyel bir bulaşma aracıdır (Su ve ark. 2020). Koronavirüsün dış ortama, alkol ve dezenfektanlara çok dayanıklı olmayıp ancak cam, plastik ve çelik yüzeylerde 72 saat, kartonlarda ise 24 saat ve telefon gibi sık kullanılan yerlerde uzun süre canlı kalabildiği (Zhong ve ark. 2020) ve temas yoluyla bulaşabilirliğini sürdürdüğü belirlenmiştir. Damlacıkların yaklaşık iki metre kadar mesafeye ulaşabildiği ve havada asılı kalmadığı tahmin edilmektedir. Nazofarengeal sürüntüde ve dışkıda bir aydan uzun kalabildiği tespit edilmiştir (Kumar 2020).

Bilim insanları bir virüsün ne kadar kolay ve hızlı yayıldığını R_0 değeriyle, yani temel çoğalma sayısı ile belirlemektedir. Bu değer, enfekte bir kişiden virüsün bulaştığı ortalama kişi sayısı tahmin edilmektedir. Örneğin; bu değer grip için yaklaşık 1,3 olarak bilinmektedir. Araştırmacılar Covid-19'un R_0 değerini 29 Ocak'ta NEJM dergisinde yayımlanan bir çalışmaya göre bu değer 2,2 olarak bulmuşlardır. Yani enfekte olmuş her bir kişi virüsü ortalama 2,2 kişiye daha yaymaktadır (Grein ve ark. 2020).

2.1.4. Etken

Koronavirüsler, bilinen en büyük viral RNA genomu olan, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı virüslerdir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Virion, genomik RNA ve fosforile nükleokapsid (N) proteinden oluşan, çift katmanlı fosfolipid yapıda olan ve iki farklı tipte spike proteini içeren bir nükleokapside sahiptir. Bu spike proteinlerden sivri glikoprotein düzeltici (S) bütün koronavirüslerde bulunurken, hemaglutinin- esteraz (HE) bazı koronavirüslerde bulunur. Membran (M) proteini (bir tip III transmembran glikoprotein) ve zarf (E) proteini, virüs zarfındaki S proteinleri arasında yer alır. Hücre yüzeylerinde çubuksu uzantıları vardır. Bu çıkıntılarının Latince' deki "corona", yani "taç" anlamından yola

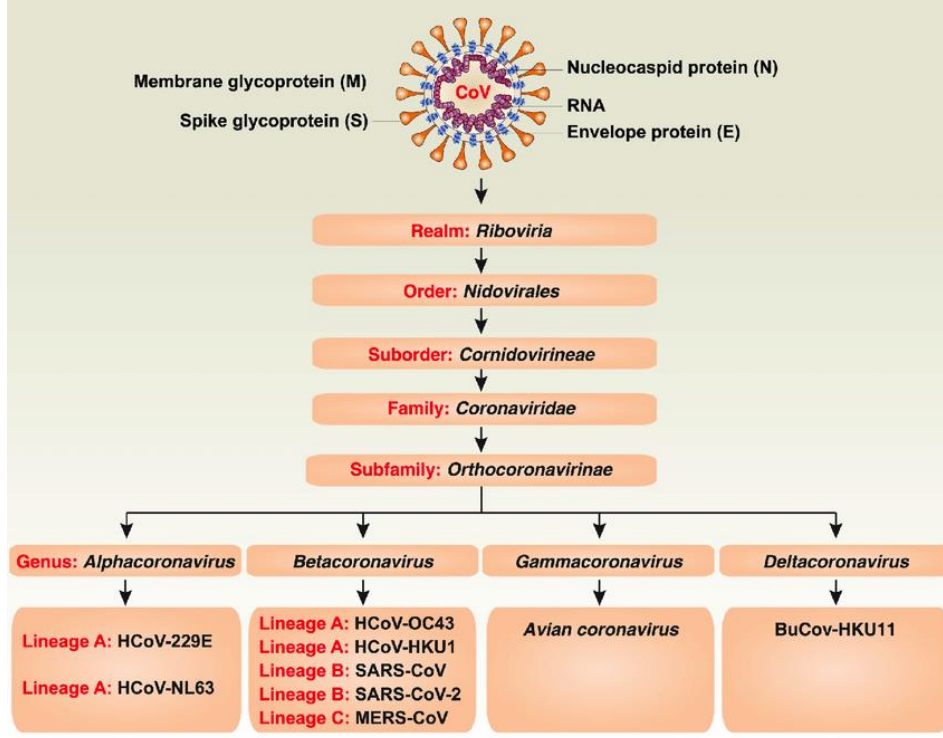
çıkılarak bu virüslere Coronavirus (taçlı virüs) ismi verilmiştir (Wang ve ark. 2020). CoV virionunun yapısı Şekil 2.3.' te gösterilmektedir.



Şekil 2.3. Koronavirüsün şematik yapısı (Wang ve ark. 2020)

- S proteini: Virüs yüzeyinde bulunur ve koronavirüse tipik taç yapısını kazandıran sivri çıkıntıları oluşturup konak hücre reseptörüne bağlanmayı sağlar.
- M proteini: Virüs yapısında en fazla bulunan ve membran stabilizasyonunu sağlayan proteinlerdir.
- N proteini: Virüs oluşumunu ve salınımını sağlayan, aynı zamanda nükleokapsid yapısının oluşturan proteindir.
- E proteini: Virüsün patogenezinde aktif rol oynayan ancak virüs yapısında oldukça az bulunan bir proteindir. Virülans faktörü olarak virüs tomurcuklanmasında rol oynar (Lu ve ark. 2020).

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesinin Orthocoronavirinae alt ailesi içinde yer alırlar. Orthocoronavirinae alt ailesinin dört cinsi (Alfa, Beta, Gama ve Deltacoronavirüs cinsleri) ve betacoronavirüsün beş adet alt cinsi bulunmaktadır. Bu cinsler altındaki virüsler insan ile birçok evcil ve yabani hayvanlarda (kedi, köpek, yarasa, domuz, kemirgen) bulunabilmektedir.



Şekil 2.4. SARS-CoV-2 taksonomisi (Wang ve ark 2020)

Koronavirüsün insanlarda neden olduğu hastalık spektrumu basit soğuk algınlığından ağır akut solunum sendromuna (ARDS) kadar değişiklik gösterebilmektedir. İnsan ve hayvanlarda respiratuvar tutulum, enterit, hepatik, nefrolojik ve nörolojik tutulumlarla seyreden çeşitli klinik tablolara yol açabilmektedir (Dong ve ark. 2020).

Koronavirüsler, hayvanlardan insanlara geçebilen bir virüs türü olduğu için zoonotik, neden oldukları hastalıklar da zoonotik hastalıklar olarak adlandırılmaktadır. İnsanların bağışıklık sistemi daha önce bu virüs ve bakterilerle karşılaşmadığı, dolayısıyla da vücutta daha önce bu patojenlere karşı bağışıklık gelişmediği için zoonotik hastalıklar ölümcül olabilmektedir.

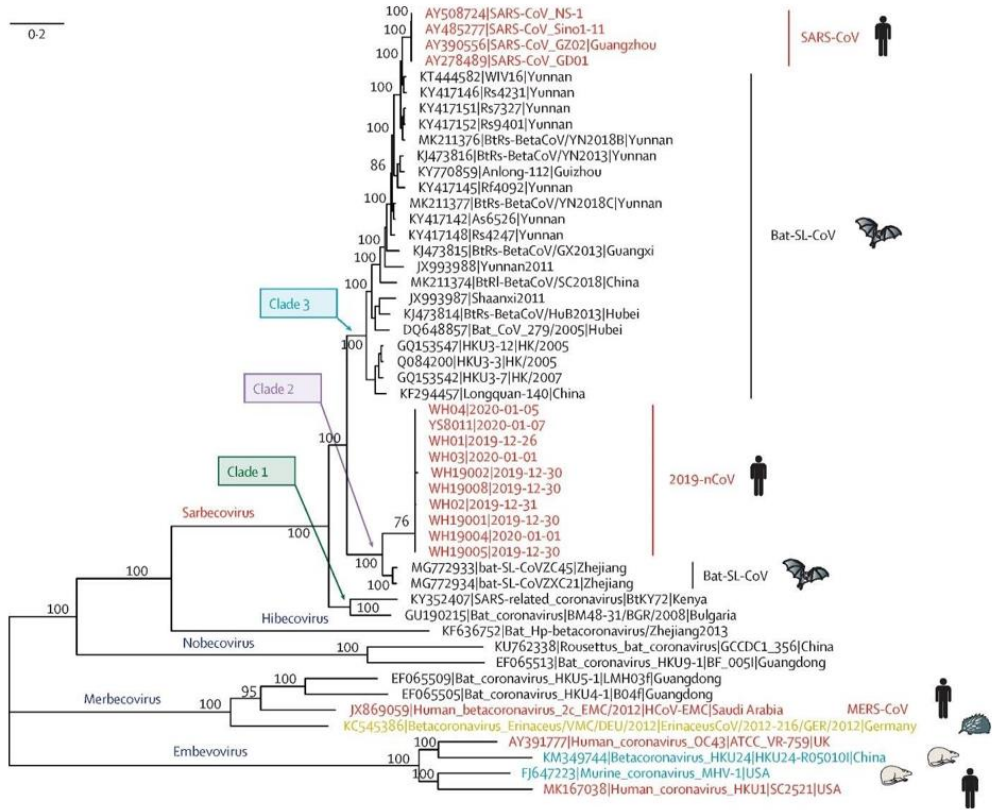
Yarasalar koronavirüslerin doğal kaynaklarındandır. SARS-CoV-2'nin insanlara bulaşında yarasalarla direkt temas olabileceği gibi bir ara konak vasıtası ile de temasın olabileceği mümkündür. Dünya genelinde yapılan çeşitli araştırmalar birçok vahşi ve evcil hayvanın ara konak olabileceğini göstermiştir. Ancak şimdiye kadar yarasalardan insanlara ya da ara konaklardan insanlara bulaşın olduğunu gösteren kesin bir kanıt bulunmamaktadır.

Altı koronavirüs türünün insanlarda hastalığa sebep olduğu bilinmektedir. Dört virüs HCoV- 229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 suş'u yaygındır ve tipik olarak bağışıklık sistemi normal bireylerde basit soğuk algınlığı semptomlarına neden olmaktadır (Su ve ark. 2020). Diğer iki tür - şiddetli akut solunum sendrom ile ilgili koronavirüs (SARS-CoV) ve Ortadoğu solunum sendromu koronavirüs (MERS-CoV) - zoonotiktir ve bazen ölümcül hastalıklarla bağlantılıdır (Cui ve ark. 2019). SARS-CoV, 2002 ve 2003 yıllarında Çin'in Guangdong Eyaletindeki şiddetli akut solunum sendromu salgınlarının nedenidir (Zhong ve ark. 2003). MERS-CoV, 2012 yılında Orta Doğu'da şiddetli solunum yolu hastalığına neden olan patojendir (Zaki ve ark. 2020). Hem MERS-CoV hem de SARS-CoV-1 'den farklı olarak SARS-CoV-2 insanları enfekte eden koronavirüs ailesinin yedinci üyesidir (Zhu ve ark. 2020). SARS-CoV-2'nin Betacoronavirus cinsinin sarbecovirus alt cinsine aittir (Zhu ve ark. 2020). SARS-CoV-2, 2018'de Doğu Çin'in Zhoushan şehrinde toplanan iki yarasa türü şiddetli akut solunum sendromu (SARS) benzeri koronavirüs (Bat-SL-CoVZC45) ve (Bat-SL-CoVZXC21) ile yakından ilişkilidir (%88 uyumluluk). SARS-CoV-2 suşları genetik olarak SARS-CoV (yaklaşık %79) ve MERS-CoV (yaklaşık %50) ile benzer bulunmuştur (Şekil 2.5.) (Lu R ve ark. 2020). Genom sekanslama çalışmaları neticesinde Yunnan eyaletinden *Rhinolophus affinis*'te tespit edilen, yine bir yarasa koronavirüsü olan BatCoV-RaTG13 ile SARS-CoV-2'nin en yakın akrabası olduğunu ve diğer SARS-CoV'lerden farklı bir soy oluşturduğu bulunmuştur. RaTG13 ile yakın filo genetik ilişki, Covid-19'un yarasalarda ortaya çıkmış olabileceğine dair kanıt sağlamaktadır (Zhou ve ark. 2020).

SARS-CoV-2'nin konak hücre içine girişi ACE2 reseptörü aracılığı ile olduğu için ara konak araştırmaları çoğunlukla ACE2 reseptörü taşıyan canlı türlerini incelemektedir. Yakın zamanda pangolinlerden izole edilen bir virüsün SARS-CoV-2 ile %92,4 homoloji gösterdiği bulunmuştur. Evcil hayvanlardan kediler, gelincikler, hamsterler ve vizonların SARS-CoV-2 ile enfekte olabileceği ve enfeksiyonun mortalite ve morbiditeye sebep olabileceği raporlanmıştır. Özellikle kedilerin kolay enfekte olduğu, genellikle asemptomatik olduğu, diğer kedilere bulaştırabileceği ve yüksek miktarlarda virüs saçabildiği gösterilmiştir. Danimarka, Hollanda ve İspanya'da vizon çiftliklerinde SARS-CoV-2 salgını saptanmış ve kontrol edilemezse vizonların virüs için yeni kaynak etkeni olabileceği üzerinde durulmuştur. Tavuk, hindi ve ördeklerin ise virüse duyarlı olmadığı bulunmuştur.

ACE2 reseptörü taşıdığı halde domuzların da virüse duyarlı olmadığı gösterilmiştir (Nehring ve ark. 2020; Young ve ark. 1991).

Covid-19 enfeksiyonuna yanıt olarak; doğal immün sistem elemanları, enfeksiyonu sınırlamak ve adaptif immün sisteme yardımcı olabilmek amacıyla, enfeksiyon sonrasında 7-10 gün arasında virüse karşı inflamatuvar cevap geliştirmektedir. Bununla birlikte, inflamatuvar cevap modüle edilemediğinde ve amacının dışına çıktığında hiperinflamasyona dönüşür veya kronikleşir; adaptif immün yanıtın inhibisyonu, doku hasarı veya organ yetmezliği ile sonuçlanır. Oluşan disregüle inflamatuvar cevaplar, sepsisin yanı sıra SARS, MERS ve Covid-19 enfeksiyonlarında sık görülen “sitokin fırtınasına” sebep olmaktadır. Sitokin fırtınası; IL-6, IL-1, IL-2, IL-7, IL-10, granülosit-koloni uyarıcı faktör (G-CSF), interferon- γ -indüklenebilir protein 10 (IP-10), monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), makrofaj enflamatuvar protein-1 alfa (MIP-1a), TNF- α , gibi inflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz üretimine verilen adlandırma (Huang ve ark. 2020, Ruan ve ark. 2020, Zhou ve ark. 2020). Bu sitokinler Covid-19 yoğun bakım hastalarında, yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalardaki kanıtlar; yaşa, cinsiyete ve altta yatan hastalıklara bağlı olarak inflamatuvar yanıtta ortaya çıkan düzensizliklerin, Covid-19 enfeksiyonunun komplikasyonları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (<https://www.doh.gov.ph/covid-19/case-tracker>). Semptomatik Covid-19 hastalarında sitokin fırtınası, hastalık progresyonu ve hatta ölümün ana sebeplerinden biri olarak görülmektedir [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).



Şekil 2.5. 2019-nCoV tam boy genomlarının ve Betacoronavirus cinsinin temsili virüslerinin filo genetik analizi (Lu ve ark. 2020)

2.1.5. Koronavirüsün Hücre İçi Döngüsü

SARS hastalığına neden olan ve 2002 yılında ortaya çıkan SARS-CoV'un da aynı giriş kapısını kullandığı ve yapılan çalışmalar sonucunda SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörlerine 10 kat daha güçlü tutunabildiğini göstermiştir (Khalili ve ark 2020). ACE2 reseptörü akciğer alveol epitelinde, vasküler endotel hücrelerinde, kalpte, beyinde, gastrointestinal sistem hücrelerinde, böbreklerde, adrenal bezlerde, testiste, adipöz doku ve tiroid dokusunu enfekte etmesi hastalığın farklı sistemleri tutarak farklı semptomlara yol açtığını açıklamaktadır (Huang ve ark. 2020).

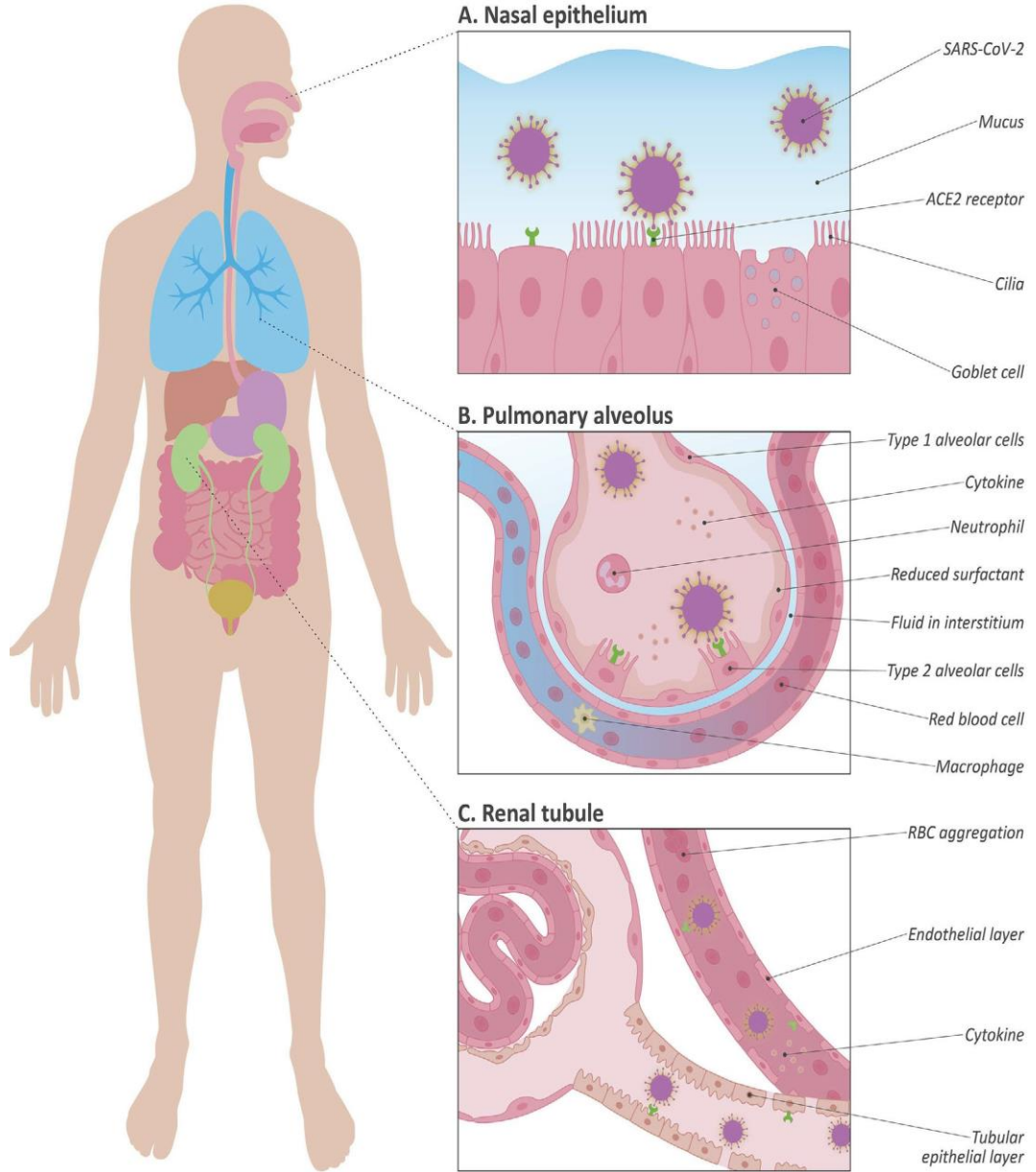
ACE2, vücutta sıvı ve elektrolit dengesini ve kan basıncını regüle eden renin anjiyotensin sisteminin (RAS) bir parçasıdır. ACE, anjiyotensin II üretir. Anjiyotensin II ise vazokonstriktif ve pro-enflamatuvar etkilere sahip bir peptittir. RAS'ın aşırı aktivasyonu; hipertansiyon, ateroskleroz, kalp yetmezliği, renovasküler bozukluklar, pulmoner hipertansiyon, pnömoni, fibroz ve sepsisin patofizyolojisinde rol oynamaktadır. ACE2 ise bu sistemin negatif regülatörüdür. Anjiyotensin II'yi

yıkarak bir heptapeptid olan anjiyotensin (1-7) oluşmasını sağlar. Anjiyotensin (1-7) ise anjiyotensin II'nin aksine vazodilatördür ve anti-enflamatuvar etkiler gösterir.

SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörlerine bağlanarak hücre içine girmesi konak hücrede bu reseptörlerin down regülasyonuna neden olmaktadır. Bu durumun vücutta ACE2 aktivitesinin azalışına, anjiotensin II'nin artışına ve RAS dengesinin vazokonstrüksiyon ve enflamasyon lehine bozulmasına neden olabileceği düşünülmektedir.

Diyabet, obezite, hipertansiyon, solunum veya kardiyovasküler hastalıklarda ACE ve anjiyotensin II yolağının aşırı aktivasyonu söz konusudur. Bu durumu dengelemek için vücutta ACE2 ekspresyonu artmaktadır. ACE2 reseptörlerindeki bu yükselme, SARS-CoV-2'nin hücrelere girişini kolaylaştırıp daha fazla hücrenin invazyonuna neden olabilmektedir. Bu mekanizmanın, bu hastalıklara sahip kişilerin hastalığı şiddetli geçirmelerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Lott 1986).

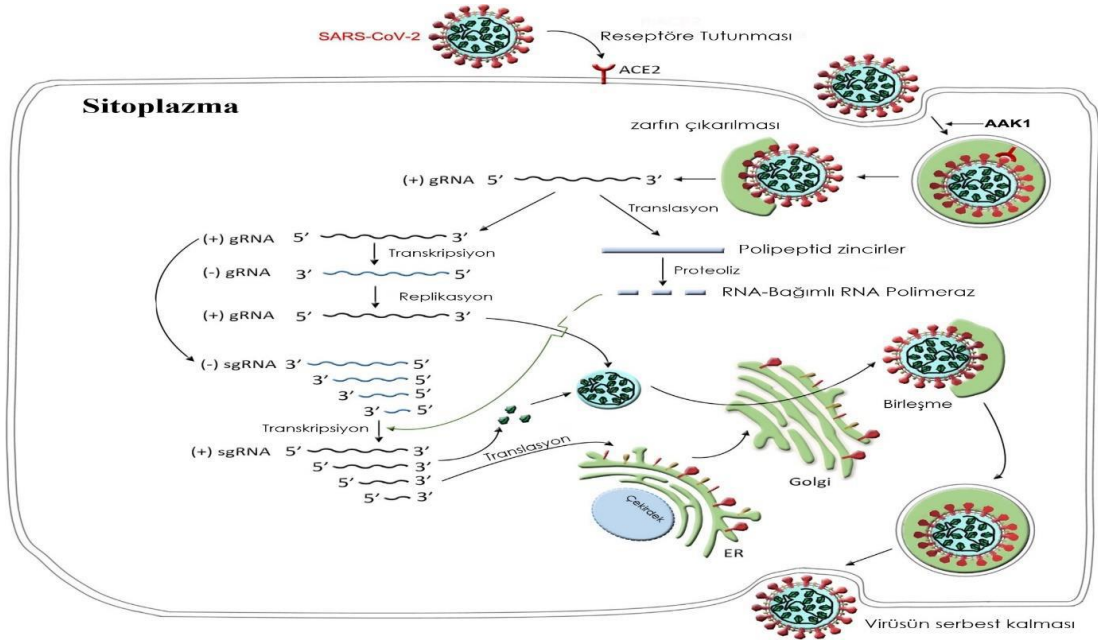
SARS-CoV-2 ile invaze akciğer hücrelerinde ACE2 azalışını takiben doku içinde anjiyotensin II artışına neden olması söz konusudur. Akciğerdeki lokal anjiyotensin II'nin pulmoner kapiller geçirgenliğini anjiyotensin-1 reseptörü (AT1R) aracılığı ile arttırdığı ve ARDS gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Bu durum akciğerdeki virüslerin damar yolu ile vücuda yayılıp ACE2 reseptörü taşıyan diğer dokuların enfekte etmesinin önünü açmaktadır. Böylelikle ACE2 seviyesi daha da azalıp bir pro-enflamatuvar olan anjiyotensin II'nin daha da artmasına yol açabileceği ve şiddetli vakalarda görülen sitokin fırtınasının nedenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir (Lely ve ark. 2004; Lott 1986).



Şekil 2.6. (A–C) SARS-CoV-2 enfeksiyonunun basitleştirilmiş gösterimi ve bu süreçte ACE2'nin rolü. (A) İlk olarak, SARS-CoV-2, ACE2 reseptörüne bağlanarak başta nazal epitel olmak üzere mukoza zarlarından herhangi birine geçebilir. (B) Ayrıca, SARS-CoV-2 doğrudan solunum yoluna girebilir ve solunum epitel hücrelerini enfekte edebilir. Enfeksiyondan sonra akciğerlerde yaygın alveoler hasar meydana gelir, bunu iki taraflı ödem, tip II pnömositlerin yaygın reaktif hiperplazisi, alveolar septanın kalınlaşması ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu izler. (C) COVID-19 ile ilişkili böbrek tutulumunun basitleştirilmiş bir temsili. Böbreklerdeki tipik COVID-19 ile ilişkili değişiklikler, fırça kenar bütünlüğü kaybı, kılcak damarların endotel hasarı ve kılcak lümen tıkanan eritrosit agregatları ile birlikte yaygın tübüler yaralanmadır. (Lely ve ark. 2004)

SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelerdeki yaşam döngüsü, S protein ve ACE2 reseptör bağlanmasından başlar. Virüsün hücreye girişini tamamlaması için viral S proteinini parçalayarak virüs ve konak hücre zarının birleşmesine izin veren

TMPRSS2 proteazı kullanılır. Reseptör bağlanmasından sonra S proteinindeki konformasyonel değişiklik, endozomal yol boyunca hücre membranı ile viral zarf füzyonunu kolaylaştırır. Viral RNA genomu daha sonra sitoplazmaya salınır ve virüs kodlanmış proteinazlar tarafından küçük ürünlere bölünebilen viral replikaz poliproteinleri ppla ve 1 ab'ye çevrilir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile aralıksız transkripsiyon yoluyla bir dizi subgenomik mRNA'yı kopyalar ve bu subgenomik mRNA'lar nihayet viral yapısal proteinlere çevrilir. S, E ve M proteinleri endoplazmik retikulum (ER) ve Golgi aparatına girer ve N proteini, bir nükleoprotein kompleksi oluşturmak için pozitif sarmallı genomik RNA ile birleştirilir. Yapısal proteinler ve nükleoprotein kompleksi, ER-Golgi ara bölmesinde viral zarf ile birleştirilir. Yeni toplanan viral partiküller daha sonra enfekte hücreden salınır (Şekil 2.7.) (Weiss ve Leibowitz 2020).



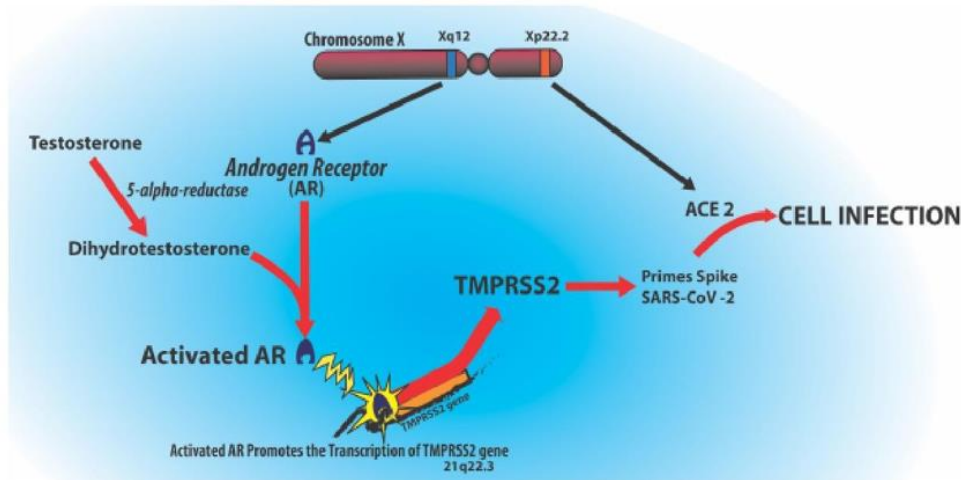
Şekil 2.7. SARS-CoV-2 hücre içi döngüsü (Weiss ve Leibowitz 2020)

2.1.6. Risk Faktörleri

1558 Covid-19 hastasının verilerinin incelendiği bir meta-analizde, hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalıklar Covid-19 olan hastalar için önemli risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur (Wang ve ark. 2020). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yapmış olduğu bir çalışmada laboratuvar ile teyit edilen 44.000

vakalık Covid-19 raporunda yaşlılık, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik solunum hastalığı, hipertansiyon ve kanser, ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Wu ve McGoogan 2020).

Prostat kanseri nedeniyle anti-androjen kullanan hastaların, Covid-19 hastalığına yakalanma ve mortalite oranı diğer onkoloji hastalarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum prostat kanseri hastalarında kullanılan anti-androjen ilaçların, SARS-COV-2 patogeneğinde virüsün S protein ile etkileşimi olan ve vücutta prostat dokusu dışında akciğerlerde de bulunan bir proteaz olan TMPRSS2 ekspresyonunun azalmasına bağlanmıştır (reseptör down regülasyon) (Şekil 2.8.). TMPRSS2 transkripsiyonu androjen kontrolünde olduğu için androjen baskılayıcı tedavi alan hastalarda SARS-COV-2 enfeksiyonunun riski daha düşüktür (Montolpoli ve ark. 2020; Wambier ve Goren 2020). Bu konuda Gül ve ark. Tarafından yapılmış olan çalışmada SARS-CoV-2 'ün yaşam siklusunda rol oynayan iki kritik enzim olan 3C-like proteaz (3CLpro) ve viral RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp)'a yönelik in vitro tarama yapmışlardır. FDA tarafından onaylı 4000 ilacın kullanıldığı çalışmada, bu proteazın aktif bölgesi ve polimerazın bağlanma yeri hedef alınarak SARS-CoV-2'nin konak hücre içindeki yaşam siklusu bloke edilmesi amaçlanmıştır. Dutasteridin, prostat hastalarında 5-alfa redüktaz enzim inhibisyonu ile androjen dönüşümünü bloke eden bir ilaçtır (Seref ve ark. 2020). Anti-androjen ilaçların Covid-19 hastalarında kullanımı ile ilgili Faz III çalışmaları devam etmektedir.



Şekil 2.8. Androjen hormonların TMPRSS2 reseptör üzerindeki etkisi ve SARS-COV- 2 etkileşimi (Wambier ve Goren 2020).

Çin’de yapılan retrospektif bir kohort çalışmanın ek hastalık ve Covid-19 hastalık riski bilgileri Tablo-2.2.’ de gösterilmiştir (Zhou ve ark. 2020). Çocuklarda hastalık riski düşük olarak değerlendirilmiştir. Mevcut verilere dayanarak, 60 yaşın altındaki yetişkinler için ortalama mortalite oranının %0,2’den az olduğu tahmin edilmektedir, 80 yaşın üzerindekielerde %9,3’tür (Tablo 2.1.) (Ferguson ve ark. 2020).

Tablo 2.1. Covid-19 için İtalya ve Çin’deki yaş gruplarının mortalite oranları (Ferguson ve ark. 2020)

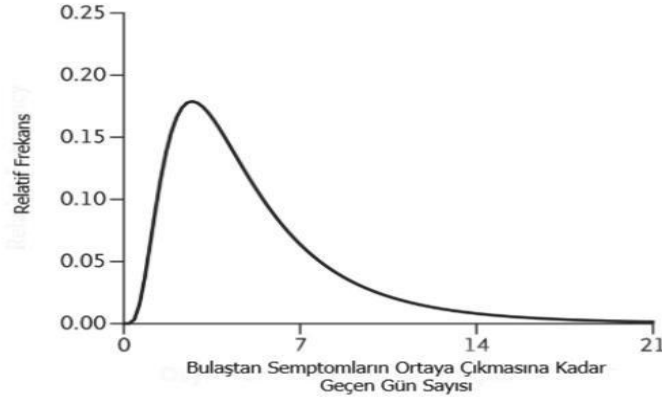
	İtalya, 17 Mart 2020		Çin, 11 Şubat 2020	
	Ölüm Sayısı (% toplam)	Mortalite Oranı,%	Ölüm Sayısı (% toplam)	Mortalite Oranı,%
Tümü	1625 (100)	7.2	1023 (100)	2.3
Yaş Grupları, Yıl				
0-9	0	0	0	0
10-19	0	0	1 (0.1)	0.2
20-29	0	0	7 (0.7)	0.2
30-39	4 (0.3)	0.3	18 (1.8)	0.2
40-49	10 (0.6)	0.4	38 (3.7)	0.4
50-59	43 (2.7)	1.0	130 (12.7)	1.3
60-69	139 (8.6)	3.5	309 (30.2)	3.6
70-79	578 (35.6)	12.8	312 (30.5)	8.0
≥80	850 (52.3)	20.2	208 (20.3)	14.8

Tablo 2.2. Çin’de başvuru sırasındaki hastaların özgeçmişlerindeki ek hastalık bilgileri (Zhou ve ark. 2020)

Klinik Özellikleri	Toplam (n=191)	Non-Survival (n=54)	Survival (=137)	P değeri
Hipertansiyon	58 (% 30)	26 (% 48)	32 (% 23)	0.0008
Diyabetes Mellitus	36 (% 19)	17 (% 31)	19 (% 14)	0.0051
Koroner Arter Hastalığı	15 (% 8)	13 (% 24)	2 (% 1)	<0.0001
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	6 (% 3)	4 (% 7)	2 (% 1)	0.047
Malignite	2 (% 1)	0	2 (% 1)	0.37
Kronik Böbrek Hastalığı	2 (% 1)	2 (% 4)	0	0.024
Diğer	22 (% 12)	11 (% 20)	11 (% 8)	0.016

2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Covid-19 enfeksiyonu semptomları yaklaşık 5.2 günlük bir kuluçka döneminden sonra ortaya çıkar (Şekil 2.9.) (Li ve ark. 2020). Covid-19 semptomlarının başlangıcından ölüme kadar geçen süre, medyan 14 günlük olmak üzere 6 ila 41 gün arasında değişmektedir. 70 yaşın altındaki kişilerde medyan 11.5 gün iken 70 yaşın üzerindeki kişilerde medyan 20 gün olarak karşımıza çıkmaktadır (Wang ve ark. 2020). Covid-19 hastalığının başlangıcında en sık görülen semptomlar ateş, öksürük ve yorgunluktur ve nefes darlığıdır (Graham Carlos ve ark. 2020).



Şekil 2.9. Covid-19 hastalığının tahmini inkübasyon süresi dağılımı (Wang ve ark 2020).

İzlanda da yapılan bir çalışmada, nazofarenks ve orofarenks'ten alınan örneklerin PCR ile incelenmesi sonucunda katılımcıların %43'ünün testi pozitif çıkmasına rağmen herhangi bir semptom görülmemiştir (Gudbjartsson ve ark 2020). Bir başka çalışmada Japonya'nın Yokohama Limanı'ndan çıkan 3711 yolcu ve mürettebatı taşıyan bir gemide yapılan Covid-19 salgını nedeniyle doğrulanmış 531 kişilik Covid-19 vakasının yaklaşık yarısının tanı anında asemptomatik bireylerden oluşması enfeksiyonun kapalı ortamlarda kolayca yayılabileceğini göstermiştir (<https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda bulaşma, temas edilen kişinin solunum sekresyonlarındaki viral yüke, temasın şekline ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanılıp kullanılmamasına göre değişmektedir (Goyal ve ark. 2020). Sekonder enfeksiyonların çoğu aile içi temas ve sağlık çalışanlarında gözlenmektedir (Hui ve ark. 2020).

Hastaneye başvuru semptomlarından en sık görülenler; Ateş, halsizlik, öksürük, iştahsızlık, yaygın kas ağrısı, nefes darlığı ve ishal gibi belirtiler sayılabilir (Tablo-2.3.) (Wang ve ark. 2020).

Tablo 2.3. Covid-19 ile Enfekte Olan Hastaların Başvuru Anındaki Belirti ve Bulguları (Wang ve ark. 2020)

Belirti ve Bulgular	Hasta Sayısı (%)
Ateş	136 (98.6)
Halsizlik	96 (69.6)
Kuru öksürük	82 (59.4)
İştahsızlık	55 (39.9)
Yaygın kas ağrısı	48 (34.8)
Solunum sıkıntısı	43 (31.2)
Balgam çıkarma	37 (26.8)
Boğaz ağrısı	24 (17.4)
İshal	14 (10.1)
Mide bulantısı	14 (10.1)
Baş dönmesi	13 (9.4)
Baş ağrısı	9 (6.5)
Kusma	5 (3.6)
Karın Ağrısı	3 (2.2)

Çin'in Wuhan kentinde SARS-CoV-2 pnömonisi olan 99 hastadan oluşan bir çalışmada en sık bulgular %83 ateş, %82 öksürük, %31 nefes darlığı, %11 kas ağrıları, %8 baş ağrısı, %7 konfüzyon, %2 göğüs ağrısı ve %2 ishal olarak bildirilmiştir (Wang ve ark. 2020).

Ayrıca Covid-19'lu hastalarda koku ve tat bozuklukları, (örn. Anosmi ve dysgeusia) ile konjonktivit de semptom olarak tanımlanmıştır (Giacomelli ve ark. 2020; Colavita ve ark. 2020). Koku ve tat alma kaybı, Covid-19'da görülen diğer semptomlara kıyasla hastalığa özgüllüğü daha yüksektir. Yapılan çalışmalar yeni başlayan koku veya tat alma kaybı bulgularının Covid-19 tanısı için yaklaşık %42 duyarlılıkta ve %95 özgüllükte olduğunu saptamış ve tanı konulmasında yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Covid-19 tanısının konulmasında, koku ve tat alma kaybı bulgusunun, Covid-19 vakası ile yakın temas öyküsünün olması kadar belirleyici olduğu gösterilmiştir (Benezit ve ark 2020, Wee ve ark 2020). İngiliz Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları Derneği Covid-19 tarama araçları arasına koku ve tat alma kaybı semptomlarının eklenmesini önermiştir ([https://www.entuk.org/anosmia-potential-marker-covid-19-infection- %E2%80%93-update 22.01.2020](https://www.entuk.org/anosmia-potential-marker-covid-19-infection-%E2%80%93-update-22.01.2020)). DSÖ vaka kriterlerine göre, kişinin başka bir sebebe bağlı olmayan ve yeni gelişmiş koku alma kaybı ya da tat alma kaybının olması o kişiyi olası Covid-19 vakası olarak tanımlaması için yeter olduğunu belirtmişlerdir (Agyeman AA ve ark 2020, [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV- Surveillance_Case_Definition-2020.2](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2) 15.01.2021).

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden yapılan bir çalışmada yaklaşık 44.500 vakanın hastalık şiddeti tahmini ile enfeksiyonları doğrulayan bir raporda;

%81'inde hafif hastalık (pnömonisi olmayan veya hafif pnömoni geçiren) bildirilmiştir. %14'ünde Şiddetli hastalık (24 ila 48 saat içinde dispne, hipoksi görülen veya görüntüleme %50'den fazla akciğer tutulumu olan) bildirilmiştir. %5'inde Kritik hastalık (Solunum yetmezliği, şok veya multiorgan disfonksiyonu gibi) bildirilmiştir. Genel mortalite oranı %2,3 olmakla beraber kritik olmayan vakalar arasında mortalite bildirilmemiştir (Wu ve McGoogan 2020).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

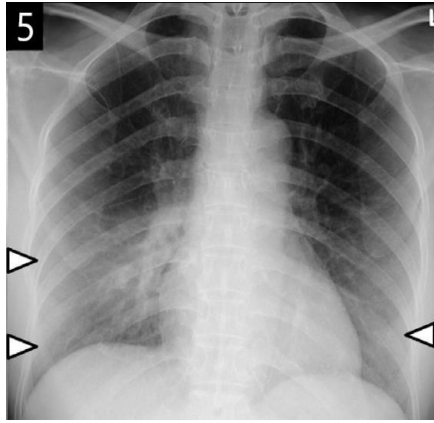
Laboratuvar parametrelerindeki değişiklik ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testinin sonucu çıkmadan testin pozitif gelebileceği hakkında olası bir fikir verebilmektedir. Klinik olarak kritik hasta gruplarında özellikle akut faz reaktanlarında artış, troponin ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görölmektedir (Goyal ve ark. 2020; Guan ark 2020). Prokalsitonin seviyeleri tipik olarak düşüktür ve yüksek seviyelerin varlığı, mevcut tabloya eklenmiş bir bakteriyel enfeksiyon şüphesini desteklemektedir (Wang ve ark. 2020; Huang ve ark 2020). Moleküler yöntemlerin kısıtlı olduğu bazı bölgelerde; gelişmiş laboratuvara, eğitimli personele ve pahalı ekipmanlara olan ihtiyaç bazı ülkelerde RT-PCR testlerini yalnızca belirgin semptomları olan kişilerle sınırlanmasına yol açmıştır. Bu nedenle; alternatif, daha ucuz ve kolay erişilebilir testlere ihtiyaç vardır (Ferrari ve ark. 2020).

2.1.9. Görüntüleme Bulguları

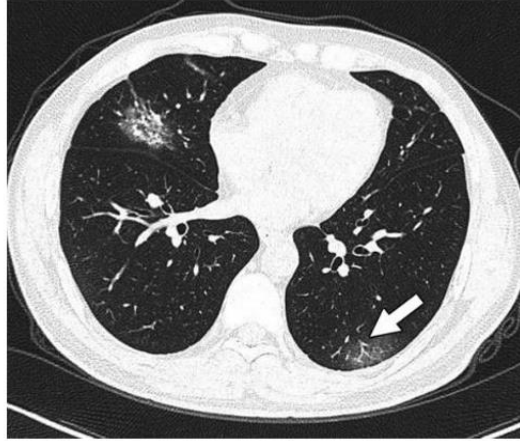
SARS-CoV-2 ilk olarak solunum sistemine yerleşmekte ve sıklıkla solunum yetmezliği ile ölümlere sebep olmaktadır. Bu nedenle akciğer görüntüleme tetkikleri Covid-19'un tanısında, hastalık şiddetinin tayininde ve klinik seyrinin takibinde önemli bir yere sahiptir. Tetkik olarak posterior-anterior akciğer grafisi (PAAG), BT ve ultrason kullanılmaktadır. DSÖ orta veya daha şiddetli vakalarda göğüs görüntüleme yapılmasını önermektedir. Ayrıca tanı koymada temel olarak kullanılan NAAT (nükleik asit amplifikasyon testi) nin yapılma imkanının olmadığı ya da testin yeterli süre içinde sonuçlanamayacağı durumlarda göğüs görüntüleme yapılmasını desteklemektedir (<https://www.who.int/publications/i/item/use-of-chest-imaging-in-covid-19>). PAAG, düşük radyasyon dozu ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle akciğer hastalıklarında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemlerinden biridir. Ancak birçok hastalık için BT'ye göre özgüllük ve duyarlılığı daha düşüktür.

Göğüs radyografileri erken dönemde veya hafif semptom gösteren bireylerde normal olabilir. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada, Covid-19 saptanmış 64 hastanın retrospektif bir çalışmasında, hastaların %20'sinin hastalık sırasında hiçbir göğüs radyografisinde herhangi bir anormallik saptanmamıştır. Göğüs

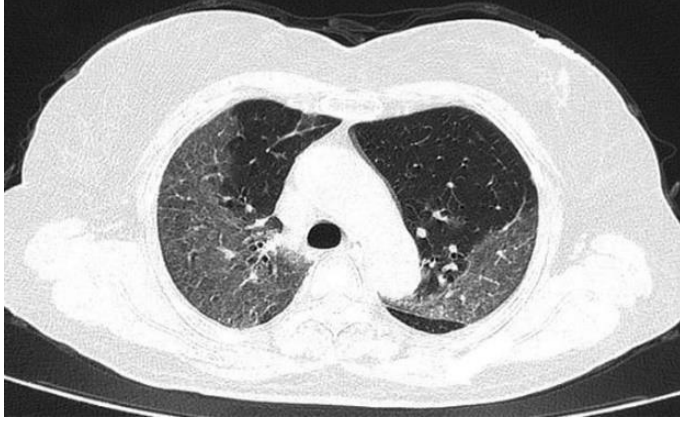
radıyografisinde varolan anormallikler, periferik (%41) ve bilateral tutulumlu (%50) alt bölge dağılımına (%50) sahiptir. Çalışmada Covid-19 hastalarında göğüs röntgeni bulguları sıklıkla semptom başlangıcından 10-12 gün sonra zirve yaparak, bilateral alt bölge konsolidasyonu olarak radyolojik bulgu gösterildiği dile getirilmiştir (Gudbjartsson ve ark. 2020). Covid-19'lu hastalarda göğüs bilgisayar tomografi (BT)'si en sık viral pnömoni ile uyumlu konsolidatif anormalliklerle birlikte veya birlikte olmayan buzlu cam görünümü görülmektedir (Şekil 2.10.; 2.11.) (Gudbjartsson ve ark. 2020; Shi ve ark. 2020).



Şekil 2.10. Bilateral, alt zonlarda tutulum gösteren Covid-19 hastalığı. Posteroanterior direkt Akciğer grafisi görüntüsü (Gudbjartsson ve ark. 2020).



Şekil 2.11. 37 yaşında erkek hasta. Ateş (38 ° C) ve öksürük semptomları mevcut. Wuhan' da hastaneye başvuru zamanında çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi görüntüsü: Bilateral multifokal buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyon lezyonları görülmektedir (Shi ve ark. 2020).



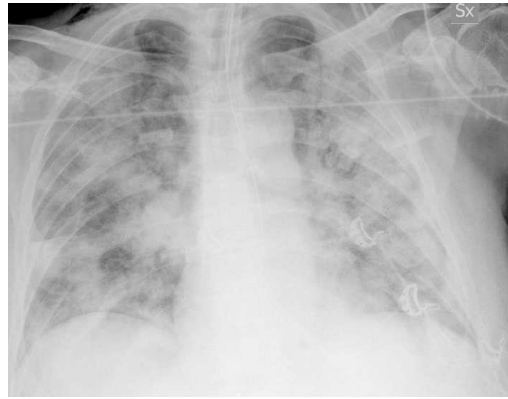
Şekil 2.12. 63 yaşında kadın hasta. Ateş ve öksürük semptomları mevcut. Wuhan’ da hastaneye başvuru zamanından 1 gün sonra çekilen toraks BT görüntüsü: Bilateral yaygın buzlu cam opasiteleri (Ai ve ark. 2020).



İlk başvuru



2 gün sonra



10 gün sonra

Şekil 2.13. Ateş, öksürük ve dispne semptomları gösteren 60 yaşında erkek hasta.

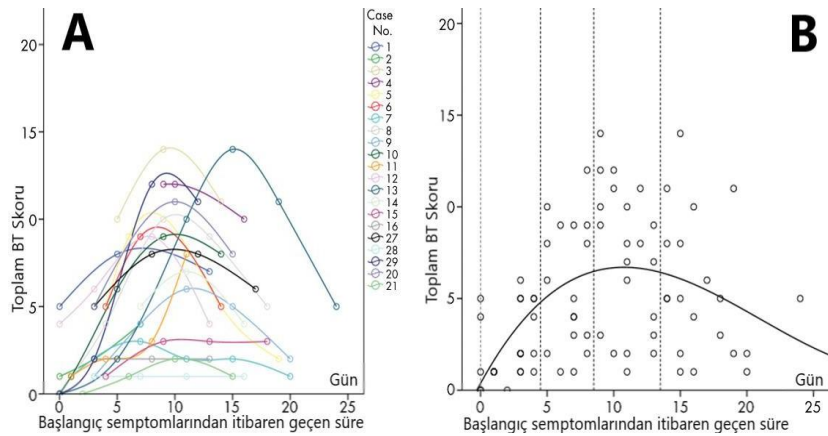
Covid-19 tanısında en önemli görüntüleme aracı Toraks BT’dir ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, ayaktan, hastanede yatarak veya YBÜ desteği ihtiyacını belirlemede de en önemli yardımcı tetkiktir. Birçok yayında Covid-19 için tipik Toraks BT bulguları belirtilmiştir (Yin ve ark. 2020). Kuzey Amerika Radyoloji

Derneği (RSNA) uzmanları Covid-19 pnömonisinde BT'yi tarama olarak önermemekte ancak BT'de Covid-19 için spesifik bulguların olup olmadığını raporlamada standart bir dil kullanılması için fikir birliği beyanında bulunmuştur (Dong ve ark. 2020).

Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) uygulanan asemptomatik enfeksiyonu olan 24 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, %50 'sinde tipik buzlu cam opasiteleri veya düzensiz gölgeler ile %20 'sinde atipik görüntüleme anormallikleri tespit edilmiştir (Han ve ark. 2020).

Wuhan'da, hem ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi hem de Covid-19'un değerlendirilmesi için göğüs BT uygulanan 1014 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; Covid-19 için bir "pozitif" göğüs BT, tanı için referans olarak bilinen PCR testlerine göre duyarlılığı %97 ve özgüllük %25 olarak tespit edilmiştir (Ai ve ark. 2020).

Covid-19 pnömonisinden iyileşen hafif-orta hastalarda (hastalık seyri sırasında ciddi solunum sıkıntısı olmayan), toraks BT'deki anormallikler, semptomların ilk başlamasından yaklaşık 10 gün sonra belirgin olduğu görülmüştür (Şekil 2.14.) (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html>).



Şekil 2.14. İlk semptomların başlangıcından itibaren toraks BT taramalarında akciğer tutulumundaki değişiklikler. A: Grafik, her hasta için toplam BT skorundaki dinamik değişiklikleri gösterir. B: Grafik, 10. günde meydana gelen pik akciğer tutulumunun toraks BT değişikliklerini göstermektedir (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html>).

2.1.10. Tanı

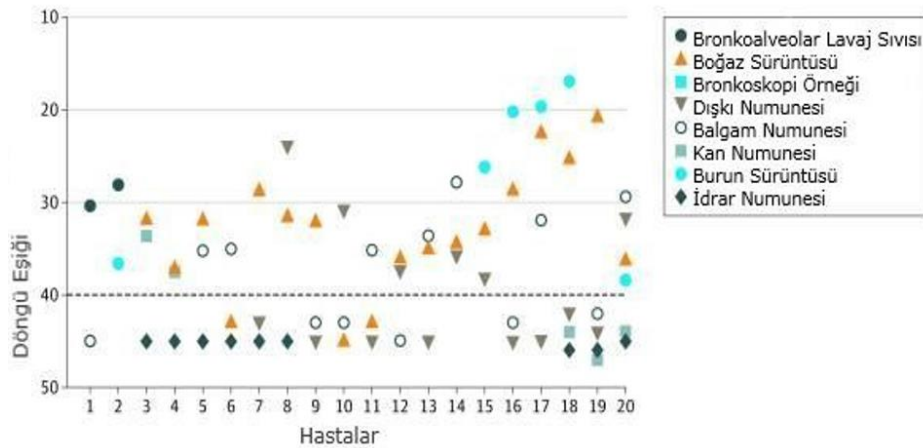
Covid-19 hastalığı öncelikle ateşi yeni başlamış veya soğuk algınlığı semptomları (örn. öksürük, nefes darlığı, boğazda ağrı, burun akıntısı) olan hastalarda düşünülmelidir. Ayrıca nedeni belirlenmemiş ciddi alt solunum yolu hastalığı olan hastalarda da düşünülmelidir. Covid-19' u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayırabilen spesifik bir klinik özellik olmamakla beraber vakanın; son 14 gün içinde Covid-19'un toplumla bulaştığı bir yerde bulunması veya bu yerlere seyahat etme öyküsü var ise Covid-19 için yüksek risk taşımaktadır. Son 14 gün içinde, sağlık ortamlarında çalışmak gibi yüksek risk taşıyan ortamlar da dahil, tanı almış veya şüphelenilen bir Covid-19 vakası ile yakın temasta bulunması da yüksek risk olarak kabul edilmektedir.

Covid-19 tanısı, SARS-CoV-2 RNA'nın ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile saptanarak konulmaktadır (Patel ve ark. 2020). Üst solunum yolu örnekleri SARS-CoV-2 RT-PCR testi için birincil örneklerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde CDC, alt solunum yolu örneklerinde daha yüksek viral yükler olabileceğinden ve üst solunum yolu örneklerine göre pozitif olma ihtimalinin daha yüksek saptanabilirliğini düşünerek nazofaringeal sürüntü örneğinin toplanmasını önermiştir (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>). Balgam örneğiyle daha verimli sonuç alınmasına karşın hem balgam indüksiyonunun önerilmemesi hem de pratik açıdan daha kolay olan nazofarengal sürüntü örneği tercih edilmesi önerilmiştir (Monteil ve ark. 2020).

Testin duyarlılığı, testin yapılırken yeterliliğine ve zamanlamasına göre değişmektedir. Yapılan bir çalışmada, duyarlılık pozitif bir vakayla temas sonucu 4 gün sonra %33, semptom başlangıcında %62 ve semptom başlangıcından 3 gün sonra %80 olarak tespit edilmiştir. Numune toplama işleminin yetersizliği ve numune kaynağının uygunsuzluğu yanlış negatif test sonuçlarına katkıda bulunur. Çin'de Covid-19'lu hastalarla yapılan bir çalışmada en yüksek Covid-19 pozitif PCR test sonuçlarının bronkoalveolar lavaj örnekleme yapılan hastalarda olduğu tespit edilmiştir (%93). Bunu sırasıyla, balgam (%72), nazal sürüntüler (%63) ve faringeal sürüntülerden (%32) alınan örnekler izlemiştir (<https://www.doh.gov.ph/covid->

19/case-tracker). Yapılan ilk test negatif olarak sonuçlanmış ancak Covid-19 şüphesi devam etmesi halinde belirli aralıklarla test tekrarlanmalıdır. Negatif RT-PCR sonucu Covid-19 hastalık şüphesini ortadan kaldırmamaktadır. Böyle durumlarda DSÖ mümkünse daha alt seviyelerden, solunum yolu örneklerinin test edilmesini önermektedir. Bu şekilde enfeksiyonun varlığının saptanması, yönetimi ve enfeksiyon kontrolünün daha iyi olacağı öngörülmektedir (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-and-case-definitions>). Çin'de ateş veya akut solunum yolu semptomları ile hastaneye yatırılan, 51 hastadan oluşan bir çalışmada yapılan SARS-CoV-2 RT-PCR testlerinde (boğaz çubuklarında) 15 hastanın (%29) başlangıç testlerinin negatif geldiğini ve seri testler yapılması sonucunda kesin teşhisin konulduğunu görmüşlerdir (Fang ve ark. 2020). Singapur'daki 70 hasta ile yapılan bir çalışmada, ilk nazofaringeal örneklerden çalışılan RT-PCR, 8 hastanın (%11) negatif sonuç geldiği, 24 saat sonra yapılan SARS-CoV-2 RT-PCR test sonucu örnekleri negatif çıkan 8 hastadan 5'inin daha test sonuçlarının pozitif olduğu saptanmıştır (Lee ve ark. 2020).

Çeşitli bölgelerde örneklenmiş 205 Covid-19 hastasında yapılan bir çalışmada, orofaringeal sürüntü ile karşılaştırıldığında (%32, 398 örneğin 126'sı) bronkoalveoler lavajda (%95, 15 örneğin 14'ü) ve balgamdan (%72, 104 örneğin 72'si) daha yüksek pozitif viral RNA tespit edildiği raporlanmıştır. Bu hastaların 20 tanesinin ise 6'ya yakın bölgeden örneklem çalışılmıştır (Şekil-2.15.) (Wang ve ark 2020).



Şekil 2.15. 205 Covid-19 Hastasının 20 tanesinden alınan numune örnekleri ve eşik değeri karşılaştırılması. Kesikli çizginin üzerindeki eşik değeri üstünde olan numuneler SARS-CoV-2 RNA için pozitif olarak yorumlanmıştır (Wang ve ark. 2020).

Serolojik testler, kandaki SARS-CoV-2'ye karşı gelişmiş antikorları tespit ederler. Serolojik testler ayrıca mevcut enfeksiyonu olan bazı hastaları tanımlayabilir (özellikle hastalık seyrinde geç başvuran hastalar). Ancak enfeksiyonun akut döneminde reaktif olma olasılığı daha düşüktür ve daha az faydalı olabilirler. Ortalama IgM ve IgA antikor saptama süresi 5 gündür. IgG antikorları semptom başladıktan sonra ortalama 14 günde tespit edilmektedir (Guo ve ark 2020).

Covid-19'lu 173 hastayı kapsayan bir çalışmada, semptom başlangıcından antikor saptamaya kadar geçen ortalama süre IgM için 12 gün ve IgG için 14 gün olarak hesaplanmıştır. Semptomun başlamasından sonra ilk haftada, %40'tan azının tespit edilebilir antikorları tespit edilmiştir. 15. günde IgM ve IgG sırasıyla %94 ve %80 olarak saptanmıştır (Zhao ve ark. 2020).

2.1.11. Tedavi

Covid-19 için önerilen spesifik antiviral bir tedavi yoktur. Hastalığın klinik yönetimi enfeksiyonun önlenmesi, kontrolü ve gereklilik halinde oksijen ve yapay solunum desteği ile destekleyici bakımı içermektedir (Hamid ve ark. 2020). Enfekte kişiler için semptomatik ve destekleyici tedavi antiviral tedavi ile birlikte tavsiye edilmektedir (Graham Carlos ve ark. 2020). Yapılan bir çalışmada, hidroksiklorokin Covid-19 tedavisinde herhangi bir önemli fayda göstermede başarısız olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark. 2020). Hidroksiklorokin, Covid-19 hastalarının ev içi temaslılarına ve sağlık çalışanlarına profilaksi için bir seçenek olarak önerilmiş olsa da, potansiyel faydanın artan yaşamı tehdit eden aritmi riskine karşı tartışmalı olduğu bildirilmiştir. Hidroksiklorokin kullanan hastalarda QT aralığının uzama riskinin sık elektrokardiyograflarla (EKG) izlenmeli olduğu belirtilmiştir (Varghese ve ark. 2020). ABD'de Haziran 2020'de yan etkilerinin, faydasından daha zararlı olduğu için Covid-19 tedavisinde hidroksiklorokin kullanımı iptal edilmiştir (Stasi ve ark. 2020). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 7 Mayıs 2021'de yayımladığı "COVID-19 erişkin hasta tedavisi" rehberinden hidroksiklorokini çıkarmıştır (Bilim Kurulu TCSBBD).

Covid-19 için etkili bir antiviral tedavi bulmak için randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir. Tedavi amaçlı kullanılmış olan ve in vitro veya

gözlemsel çalışmalara dayanan bazı ajanların özellikleri aşağıda gösterilmektedir (Tablo 2.4.) (Simsek Yavuz ve Unal 2020).

Tablo 2.4. Klinik çalışmalarda veya in vitro çalışmalarda Covid-19 tedavisi için araştırılan antiviraller (Simsek Yavuz ve Unal 2020).

İlaç Grubu	Etken Madde	Etki Mekanizması	Önerilen Doz
Viral RNA polimeraz / RNA sentezinin inhibitörleri	Remdesivir (GS-5734)	Adenosin nükleotid analogu, ön ilaç, RdRp inhibitörü	1.Gün: 200mg, IV 2.-5.Gün:100 mg / gün, IV
	Favipiravir	Guanosinenükleotid analogu, ön ilaç, RdRp inhibitörü	1.Gün: 2X1600 mg, IV 2.-7.Gün: 2 × 600 mg / gün, IV
Viral protein sentezi inhibitörleri	Lopinavir / Ritonavir	Proteaz inhibitörü	1.-10.Gün (veya14 Gün): 400 mg / 100 mg × 2 / gün, PO
Viral giriş inhibitörleri	Hidroksi-Klorokin	Virüs / hücre füzyonu için gerekli endozomal pH'ın artırılması ve SARS-CoV (ACE-2) hücresel reseptörlerinin glikosilasyonuna müdahale edilmesi	Gün 1–5: 2 × 200 mg / gün, oral olarak
	Klorokin		Gün 1–5 (veya 10): 2 × 500 mg / gün, ağızdan
İmunomodulators	Nitazoksanit	Viral replikasyonda konakçı tarafından düzenlenen yollarla etkileşim, sitoplazmik RNA algılamasını ve tip I IFN yollarını güçlendirmek	
	Ivermektin	Importin 1 inhibisyonu yoluyla konakçı ve viral proteinlerin nükleer ithalatının inhibisyonu	

10 Nisan 2020’de New England Journal of Medicine (NEJM)’de yeni yayınlanan bir makalede, 53 hastada remdesivir kullanılmış olup %68 oranında klinik iyileşme sağladığı bildirilmektedir. İnvaziv ventilasyona ihtiyaç duyan ağır hastalardaki mortalite oranını %18 azalttığı ve hafif-orta vakaların mekanik ventilasyon ihtiyacını %5 ile sınırlandırdığını bildirmişlerdir (Grein ve ark. 2020). Ancak gerçek etkinliğini ortaya koymak için randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir.

Antiviraller ile birlikte ateş kontrolü için kullanılan ibuprofenin Anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörlerini up regüle ettiği ve Covid-19 gelişme riskini artırabileceği hipotezi bildirilmiş ve tedavide kullanılmaması önerilmiştir (Fang ve ark. 2020). Bununla birlikte ibuprofenin Covid-19 ile enfekte hastaların klinik semptomlarını kötüleştirdiğine dair kanıt bulunmamaktadır (Kakodnar ve ark. 2020).

Konvelesan plazma transfüzyonu Wuhan'daki 3 farklı hastaneden Covid-19 ile enfekte olmuş 10 kritik hastada kullanılmış ve yan etki görülmeden SARS-CoV-2'yi etkili bir şekilde nötralize ettiği görülmüştür. 10 hastanın da klinik sonuçlarda iyileşme gösterdiği ve hastaneden taburcu edildiği ifade edilmiştir (Duan ve ark. 2020). Konvelesan plazma transfüzyonu etkinliği gösterildikten sonra FDA ağır Covid-19 hastalarının tedavisinde kullanılmasına izin vermiştir.

Çin'de 449 hastada yapılan bir çalışmada heparin verilen hastalarda 28 günlük mortalite verilmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur. Heparin ile antikoagülan yapılmasının şiddetli Covid-19 hastalarında daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tang ve ark. 2020). Yaklaşık 500 hastada yapılan başka bir çalışmada, ağır Covid-19 pnömonisi olan hastaların, orta ve hafif Covid-19' lu vakalara göre daha yüksek D-dimer değerlerine sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu nedenle ağır Covid-19'lu hastaların antikoagülan tedavisinden yarar gördüklerini dile getirmişlerdir (Yin ve ark. 2020).

2.1.12. Aşılar

Dünya tarihine bakıldığında aşılama, küresel sağlığa en fazla fayda sağlayan olaydır ve halk sağlığının korunmasında büyük rol taşımaktadır. Aşılar günümüzde her yaştan bütün insanların sağlığının ve iyi halinin korunması için kullanılan ilaçlardır. DSÖ'ye göre aşılar, immün sistemimizin virüs ve bakteri gibi patojenleri tanıyan, onlarla savaşmasına yardımcı olan ve bu enfeksiyon hastalıklarına karşı vücudumuzu koruyan farmasötik ürünlerdir. Bağışıklama (immünizasyon), DSÖ tarafından aşının uygulanması ile kişinin enfeksiyon ajanına bağışık veya dirençli hale gelmesi olarak tanımlanmaktadır (WHO 2020).

Aşı geliştirme aşamaları prelinik ve klinik evrelerden oluşur. Prelinik aşamalarda laboratuvar ve hayvan deneyleri yapılır. Klinik araştırmalarda ise bireyler üzerinde aşının dozunun, yan etkilerinin, çeşitli risk grupları üzerindeki etkileri gözlemlenir. Klinik evre 4 fazdan oluşur:

1. Faz: İnsanlar üzerindeki güvenli doz aralığı ve yan etkiler belirlenir. Katılımcı sayısı genellikle düşüktür.

2. Faz: Tedavinin etkinliği ve güvenliğine bakılır. Çalışma grubu 100 ile 300 kişi arasındadır.

3. Faz: Aşılama güvenli ve yeterince koruyuculuğu gösterilirse bu aşamaya geçilerek daha geniş çalışma gruplarıyla çift kör çalışmalar yapılır. Daha nadir yan etkiler gözlenir ve etkililiği farklı toplumlar arasında incelenir. Pandemi koşullarının getirdiği aciliyet sebebiyle faz 3 çalışmalarında asgari şartları taşıyan aşılar (FDA'ya göre en az %50 koruyuculuk sağladığı gözlenen) kullanıma sunulabilir.

4. Faz: Pazarlama aşamasıdır. Ayrıca kullanıma başlanan ürünün risklerinin, yan etkilerinin uzun yıllarca düzenli olarak denetlendiği aşamadır.

Mayıs 2021 itibariyle Covid-19 aşı çalışmalarında klinik değerlendirmede olan 101, klinik öncesi çalışmada ise 183 aşı adayı bulunmaktadır. Bu aşı türleri; zayıflatılmış canlı virüs kullanılan canlı atanüe aşılar, inaktif virüs, viral vektör, nükleik asit (RNA ve DNA), protein subunit ve virüs benzeri partikül (VLP) içeren aşılardır.

2.1.12.1. İnaktif Aşılar

Aşılar türleri bakımından birbirlerinden farklılık gösterirler. Bu noktada inaktif aşılar, cansız virüsler kullanılarak yapılan klasik aşılardır. Zayıflatılmış canlı aşılar kadar etkili değildirler. Uzun süreli koruma sağlamazlar. Bağışıklıkları zayıf kişilerde kullanılabilirler. Bu tip aşılara örnek olarak Hepatit A, kuduz, tifo örnek verilebilir. Covid-19 aşılardan ise Çin menşeli CoronaVac aşısı da inaktif aşılara örnektir (Kahraman ve Altındış 2020).

2.1.12.2. mRNA Tipi Aşılar

Enfeksiyon etkenleri için kısmen yeni olan bu aşı geliştirme yönteminde hastalık etkeni mikroorganizmanın antijenik özelliğini üretilen mRNA'lar lipid nanopartiküller ile kaplanarak insan kas içine enjekte edilir. mRNA'lar hücre çekirdeğine ulaşmaz. Hücre kültüründe çoğaltmaya gerek olmaksızın sentetik biyolojik yöntemlerle çok hızlı bir şekilde çok yüksek bir şekilde aşı hazırlanabilir. Alman (BioNTech-Pfizer) ve Amerikan (Moderna) menşeli Covid-19 aşıları bu aşılar örneklerdir (Kahraman ve Altındış 2020).

2.1.12.3. Canlı Atanü Aşılar

Canlı atanü aşılar, hastalığa neden olan virüs veya bakterilerin laboratuvar ortamında zayıflatılmasıyla elde edilirler. Canlı aşılar bağışıklığı zayıf kişilere uygulanmamaktadır. Canlı atanü aşılar örnek olarak BCG, kızamıkçık kızamık kabakulak ve suçiçeği örnek verilebilir (T.C Sağlık Bakanlığı, 2021).

2.1.12.4. Toksoid aşılar

Toksoid aşılar, canlı ve cansız aşılar göre farklılıklar göstermektedir. Bu aşılar ise "patojenlerin salgıladıkları toksinler kullanılmaktadır. Bağışıklık, hastalığa neden olan kısımlara karşı oluşturulmaktadır, bu nedenle bağışıklık yanıtı sadece toksini hedeflemektedir. Toksoid aşılar ömür boyu koruma sağlamaz, bu nedenle ek dozlar gerekebilir (Kahraman ve Altındış 2020). Toksoid aşılar, difteri ve tetanoz aşıları örnek gösterilebilir.

2.1.12.5. Viral vektör

"Viral vektör aşılarında gen teknolojileri ile virüslerin taşıdığı genetik maddenin bir bölümü, başka bir virüsün içerisine yerleştirilmekte ve bu virüs vücuda enjekte edilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan virüsler içinde Modifiye Vaccinia Virus Ankara (MVA) ve Adenovirus sayılabilir. Bu aşılar hücresel ve humoral bağışıklığı güçlü ve uzun ömürlü uyarılmaktadır. Mukozaya uygulanabilmekte ve kolay geliştirilmektedir. Bu aşıların maliyetleri oldukça azdır. Oxford ve Rus

menşeli (Sputnik V) Covid-19 aşıları bu aşılar örnek verilebilir (Kahraman ve Altındış 2020).

2.1.12.6. VLP

VLP aşısı, genetik materyali olmayan boş virüs kabuklarının hastalığa sebep olan virüsün yapısını taklit ederek yerleştiği canlıda antikor üretimini sağlaması prensibi ile hazırlanan aşılar. Geliştirilen virüs benzeri parçacıklar (virüs kabukları), virüsü enfeksiyon oluşturmayacak şekilde taklit etmektedir. Hastalığa neden olmayan bu parçacıklar, bağışıklığı uyarmaktadır.

CoronaVac aşısı Türkiye’de kullanılan yaygın kullanımdaki ilk aşı olmuştur. CoronaVac aşısı ayrıca aşılamada kullanılan ilk inaktif aşı olma özelliğini taşımaktadır. "CoronaVac ismi verilen aşı geleneksel aşı üretim yöntemiyle, canlı SARSCoV-2 virüsünün laboratuvar ortamında üretilip inaktif hale getirilmesiyle geliştirilen bir aşıdır. Covid-19 pandemisi, tarihte ilk defa aşı bulma sürecini hızlandıran bir olaydır. Birçok ülke tarafından aşı çalışmaları başlatılmış olup gerekli çalışmaları tamamlamış Covid-19 aşılarına DSÖ tarafından ‘acil kullanım onayı’ verilmiştir. Dünyada tam onay alan ilk Covid-19 aşısı, Pfizer- Biontech’in geliştirdiği mRNA aşısıdır.

Türkiye’de Covid-19’a karşı yerli aşı çalışmaları Erciyes Üniversitesi tarafından 5 Kasım 2020’de Faz 1 çalışmasıyla başlamıştır. 10 Şubat’ta Faz 2 ve 22 Haziran’da Faz 3 aşamalarını başarıyla geçerek 22 Aralık 2021 tarihinde TURKOVAC ismiyle anılan yerli aşıya TITCK tarafından acil kullanım onayı verilerek kullanımına başlanmıştır (T.C Sağlık Bakanlığı 2021).

2.2. Covid-19 Takibinde Kullanılan Bazı Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, biyolojik süreçleri veya tedaviye yönelik bir müdahaleye verilen farmakolojik cevabı objektif olarak ölçmek ve değerlendirmek için kullanılan laboratuvar parametreleri olarak tanımlanır (Atkinson ve ark. 2001). Biyobelirteçler doğru ve tekrarlanabilir şekilde ölçülebilmelidirler. Hastalığın veya anormal durumların teşhisi, evrelendirilmesi, prognozu ve yapılan müdahalelerin sonucu için

önem taşırlar. Covid-19'un kesin olmayan tanımlamaları nedeniyle, tanı, prognoz ve tedavi yöntemlerine yardımcı olabilecek kesin bir biyobelirteç belirlenememiştir. Ancak bu tetkiklere bakarak hastalığın şiddetini, hastaların ayaktan, serviste ya da YBÜ desteği almasını belirlemede fayda sağlamaktadır.

Bu çalışmada ALT, AST, CRP, LDH, prokalsitonin, ferritin, fibrinojen, D-Dimer biyobelirteçleri incelenmiştir.

2.2.1. Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotranferaz (AST)

Karaciğerde alaninden α -ketoglutarat'a alfa amino grubu transferi reaksiyonunu katalize eden enzim Alanin Aminotransferazdır (ALT). Karaciğerde aspartattan α -ketoglutarat'a alfa amino grubu transferi reaksiyonunu katalize eden enzim Aspartat Aminotransferazdır (AST). AST hem sitozolik hem de mitokondriyal aminotranferaz reaksiyonunu katalizleyen bir izoenzimdir. ALT öncelikle karaciğer ve böbreklerde bulunup, kalp ve iskelet kasında daha az miktarda mevcut iken, AST daha çok kalp kası, karaciğer ve iskelet kaslarında bulunur. Karaciğerdeki ALT seviyesi serumdan 3000 kat, AST aktivitesi ise yaklaşık 7000 kat daha fazladır. Aminotransferazlar hepatit gibi hepatoselüler hasar yapan karaciğer hastalıklarının tanısında faydalı olabilir ve karaciğer hücre hasarının hassas göstergeleridir (Pratt ve ark 1999).

Covid-19 hastalığında hedef organ akciğer olsa da, kardiyovasküler sistem, karaciğer ve böbreklerde etkilenmektedir. Karaciğer hasarının bir göstergesi olarak, ALT ve AST düzeylerinde yükselme görülmektedir. ACE2 reseptörleri, akciğer, kalp, böbrek, karaciğer ve santral sinir sistemi olmak üzere birçok organda bulunmaktadır (Cullis ve ark 2018). SARS-COV2 karaciğer ve safra kanalının epitel hücrelerinde olan ACE2 enzim reseptör bağlantı noktaları aracılığıyla etkileşime geçerek karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır (Tripathy ve ark. 2015). Ayrıca kullanılan antibiyotikler, antiviraller, antienflamatuvar ilaçlar ve steroidlerin de karaciğerde hafif hepatik enflamasyona neden olduğu düşünülmektedir. Enflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz ve aşırı üretimi sonrasında karaciğer dokusunda oluşan immunopatolojik hasar transaminazların yükselmesine neden olan faktörlerden biridir (Kearon ve ark. 2006). Covid-19 pnömonili

hastalarda oluşan ARDS, septik şok, hiperenflamatuvar yanıt ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle ikincil hipoksik karaciğer hasarının gelişebildiği öne sürülmektedir (Donze ve ark. 2008). Covid-19'lu 417 hastanın %76,3'ünde anormal karaciğer testleri ve %21,5'inde hastanede yatarken karaciğer hasarı olduğu saptanmıştır (Schutte ve ark. 2016).

2.2.2. C- Reaktif Protein

Tillett ve Francis tarafından 1930 yılında keşfedilen ve *Streptococcus pneumoniae* adlı bakterinin pnömokok kapsülünün "C" karbonhidrat antikoru ile reaksiyona giren akut iltihaplı hastaların serumunda bir madde olarak keşfedilmiş ve ilerlemiş enfeksiyon dönemlerinde daha yüksek olduğu için bir akut faz reaktantı olarak kullanılan C-reaktif protein tanımlanmıştır (Scherer ve ark. 2001, Tillett ve ark. 1930).

CRP, her biri 206 aminoasit içeren, beş özdeş polipeptid alt birimden oluşan ve kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden oluşan pentraksin ailesine aittir. Bu alt birimler siklik nonkovalent bağlarla bağlıdır (Pan ve ark 2020). CRP enflamasyona tepki olarak karaciğer tarafından sentezlenen bir pentamerik proteindir. CRP öncelikle enflamatuvar/enfeksiyöz bir sürecin akut fazı sırasında, transkripsiyonundan sorumlu gen üzerindeki IL-6 etkisiyle indüklenen bir akut faz reaktan proteindir (Brull ve ark. 2003). CRP, sağlıklı bireylerde oldukça düşük düzeylerde bulunmaktadır.

CRP hem proinflamatuvar hem de anti-enflamatuvar özelliklere sahiptir. Fosfokolin, fosfolipidler, histon, kromatin ve fibronektine bağlanarak yabancı patojenlerin ve hasarlı hücrelerin tanınmasında ve temizlenmesinde rol oynar. Klasik kompleman yolunu aktive edebilir ve ayrıca hücresel birikintilerin, hasarlı veya apoptotik hücrelerin ve yabancı patojenlerin uzaklaştırılmasını hızlandırmak için Fc reseptörleri aracılığıyla fagositik hücreleri aktive eder. Ancak kronik enfeksiyonlar ve kronik enflamatuvar durumlarda veya romatoid artrit gibi enflamatuvar artritlerde kalıcı olarak yüksek CRP seviyeleri görülebilir (Nehring ve ark. 2020).

Klinik uygulamalarda CRP'nin normal sınır değerleri 0-5 mg/l'dir. Sağlıklı bireylerde genellikle 5 mg/l altındadır. Doku hasarı meydana geldiğinde CRP değerlerinde ani artışlar görölmektedir. Kalp hastalıklarında, infeksiyonlarda, malign tümörlerde, romatolojik hastalıklarda CRP seviyesi artmaktadır. İnflamasyonun meydana geldiği durumlarda ilk 4-6 saat içerisinde seviyesi yükselmekte olup 36- 50 saat sonrasında 100-1000 katına kadar seviyede artış olmaktadır. İnflamasyonun sonlanmasını takip eden 3-7 gün içerisinde seviye normale dönmektedir. Dolayısı ile CRP inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan son derece önemli bir belirteçtir. Covid-19 hastalarında yapılan pek çok çalışmada da aynı şekilde CRP değeri yüksekliği hastalığın kötü gidişatına işaret etmekte ve mortalite ve prognozla ilişkilendirilmiştir (Onder ve ark. 2020).

2.2.3. Laktat dehidrojenaz

Bir hidrojen aktarıcı enzim olan laktat dehidrojenaz, L-laktatın pirüvata oksidasyonunu katalizler. Vücuttaki tüm hücrelerin sitoplazmasında bulunur. Dokudaki konsantrasyonu, serum konsantrasyonundan yaklaşık 500 kat fazla olmasından dolayı, doku hasarında enzim dolaşıma karışır ve serum seviyelerinde belirgin artış olur (Franco ve ark. 2020). Hastalık veya yaralanma ile hücreler zarar gördüğünde, LDH kan dolaşımına salınmakta ve kan seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır. Viral enfeksiyonlu hastalarda daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. SARS virüsü ile enfekte hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (Stockmann ve ark. 2020). LDH düzeyinin yükselmesi MERS-CoV, H7N9, H5N1 ile enfekte hastalarda da sık karşılaşılmaktadır. Covid-19 hastalığında ise yükselmiş LDH düzeyleri hem akciğer hasarı hem de yaygın doku hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Hastaneye yatışta en erken zaman noktasında ölçülen yüksek LDH seviyeleri ile Covid-19 hastalarında hastalık sonuçları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Yüksek LDH seviyeleri olan Covid-19 hastalarında ağır klinik gidişatın ve ölüm olasılığında artış saptanmıştır (Dong ve ark. 2020). 28 vakanın dahil edildiği bir çalışmada klinik olarak yoğun bakım ihtiyacı olan hasta grubunda LDH seviyelerinin yoğun bakımı ihtiyacı olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Meisner 2014).

2.2.4. Ferritin

Ferritin, 1937'de Fransız bilim adamı Laufberger tarafından at dalağı dokusundan keşfedilmiştir (Laufberger 1937). Vücuttaki bütün hücrede bulunmakla beraber ağırlıklı olarak kemik iliği makrofajlarında, dalak ve karaciğerde bulunan bir proteindir. Ferritin, demirin hücre içinde güvenli ve kolay erişilebilir bir şekilde depolanmasını sağlayarak lipitleri, DNA'yı ve proteinleri; demir radikaller ve demir-hidrojen peroksit reaksiyonunun toksitesinden korumakta ve demiri kritik hücrenel süreçler için kullanılabilir hale getirmektedir (Cullis 2018).

Ferritin, 24 subünit içeren, ağır ve hafif olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır. Birçok hastalığın klinik seyri sırasında seviyelerinde değişiklikler gözlenmekte, sıklıkla demir homeostazı veya metabolizmasındaki bozulmaları yansıtmaktadır. Serum ferritin konsantrasyonlarının, demir eksikliğine işaret eden düşük düzeylerinin sağlıklı bireylerde demir depolarının durumunu yansıttığı bilinmektedir.

Yüksek düzeyler ise aşırı demir yüküne işaret etmekte olup, dolayısıyla demir depolarının tükenmesini veya aşırı yüklenmesini değerlendirmek için klinik bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Ferritin, hem enfeksiyöz, hem de nonenfeksiyöz enflamasyonda serumda yüksek düzeyde saptanabilen bir akut faz proteindir. Hasarlı hücrelerden kaynaklandığı ve bu nedenle hücrenel hasarın bir göstergesi olduğu bildirilen serum ferritin enflamasyon sırasında hem makrofajlardan hem de hasarlı hücrelerden salınmakta olup, hem hastalıkla, hem de vücuttaki demir depolarıyla ilişkilidir (Fang ve ark. 2020). Ferritin enflamatuvar, nörodejeneratif ve onkolojik hastalıklar dahil birçok hastalıkta rol oynamaktadır (Lee ve ark. 2020). Enfeksiyon sırasında, artan ferritin seviyeleri, bakteri üremesini demirden yoksun bırakan ve bağışıklık hücresi fonksiyonlarını koruyan önemli bir konak savunma mekanizmasını temsil etmektedir. Ayrıca, serbest radikallerin sentezini kısıtlamakta ve immünmodülasyona katkıda bulunmaktadır.

Şiddetli Covid-19 hastalarında sitokin fırtınası gelişimi sonucunda IL-6 düzeyleri artmakta olup, artan bu düzeyler ise ferritin ve hepsidin sentezini uyarmaktadır. Enterositlerde ve makrofajlarda demir, hepsidin tarafından sekestre

edilerek hücre içi ferritin artışına yol açmaktadır. Demirin enterositler ile makrofajlardan çıkışı engellenmekte ve artan hücre içi demir, moleküler oksijenle etkileşime girerek Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları sonucunda reaktif nitrojen, kükürt türleri ile reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olmaktadır. Fazla demir yüklenmesi programlanmış hücre ölümü süreci olan ferroptozaya neden olmakta, ayrıca mitokondri fonksiyonu, mikrobiyota çeşitliliğini (akciğerler ve bağırsaklar) ve kan pıhtılaşmasını da etkilemektedir (Edeas ve ark. 2020).

Hiperferritineminin nedeni olarak IL-1a,b, IL6, IL18, tümör nekroz faktörü-a, interferonlar ve makrofaj-koloni uyarıcı faktörlerin uyarıcı etkisiyle olduğu düşünülmektedir (Tripaty ve ark. 2015).

2.2.5. Prokalsitonin

Prokalsitonin, kalsitoninin öncül hormonuna eşdeğer bir dizilim gösteren bir proteindir (Morgenthaler ve ark. 2002). Normal koşullarda hormonal olarak aktif olan kalsitonin formu tiroid dokusu içerisinde yerleşmiş nöroendokrin C-hücreleri tarafından prokalsitonin prohormonunun işlenmesi sonrasında açığa çıkar ve bu hücrelerden dolaşıma salınır (Aloisio ve ark. 2019). PCT'nin yarılanma ömrü ortalama 22-29 saattir. Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında seviyeleri, enfeksiyon başladıktan 4 saat sonra yükselmeye başlar ve 6 ile 12 saat arasında zirveye ulaşır (Carrigan ve ark. 2004). Sentez için bilinen tetikleyici faktörler arasında endotoksin gibi bakteriyel toksinler ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin- 1-beta ve interlökin-6 gibi sitokinler yer alır (Assicot ve ark. 1993). Çoğu viral enfeksiyonda prokalsitonin sentezi indüklenmez. Bunun nedeni viral enfeksiyonda büyük olasılıkla interferon-gama gibi TNF-alfa üretimini inhibe eden sitokinlerden kaynaklanmaktadır (D.N.G. 2010).

Tüm bakteriyel enfeksiyonlar prokalsitoninin yükselmesine veya aynı derecede yükselmesine neden olmaz. *Streptococcus pneumoniae* veya *Haemophilus influenzae* gibi tipik bakteriler, prokalsitoninde atipik bakterilere göre daha fazla artışa neden olma eğilimindedir (Stockmann ve ark. 2018). Şok, travma, cerrahi, yanık yaralanması ve kronik böbrek hastalığı gibi sistemik inflamasyonun enfeksiyöz olmayan nedenleri de prokalsitonin üretimini indükleyebilir, ancak bu durumlar

prokalsitonin indüksiyonunda bakteriyel enfeksiyona göre daha az ilişkilidir (Stockmann ve ark. 2010). Enflamasyonun çözülmesi ile prokalsitonin seviyeleri hızlı bir şekilde öngörülebilir bir oranda düşer. Zirveye ulaştıktan sonra, seviyeler 24-36 saatte %50 azalır (Meisner ve ark. 2014).

Yapılan çalışmalarda, yüksek PCT seviyelerinin Covid-19' un şiddeti ile pozitif olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ai ve ark. 2020, Bai ve ark. 2020). Hu ve arkadaşlarının 'Covid-19 hastalarında prokalsitonin seviyeleri' isimli çalışmalarında ortalama serum PCT düzeylerinin şiddetli hastalarda orta dereceli hastalara göre dört kattan fazla olduğunu ve kritik hastalarda orta dereceli hastalara göre sekiz kattan fazla olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, ölüm vakalarında, hastalık kötüleştikçe serum PCT seviyeleri artış izlendiği, PCT'nin Covid-19'da hastalık şiddetinin bir göstergesi olabileceğini ve SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların ciddiyetinin belirlenmesine katkıda bulunabileceğini, PCT ölçümünün prognozu tahmin etmede fayda sağladığı düşünülmektedir (Han ve ark. 2020).

2.2.6. Fibrinojen

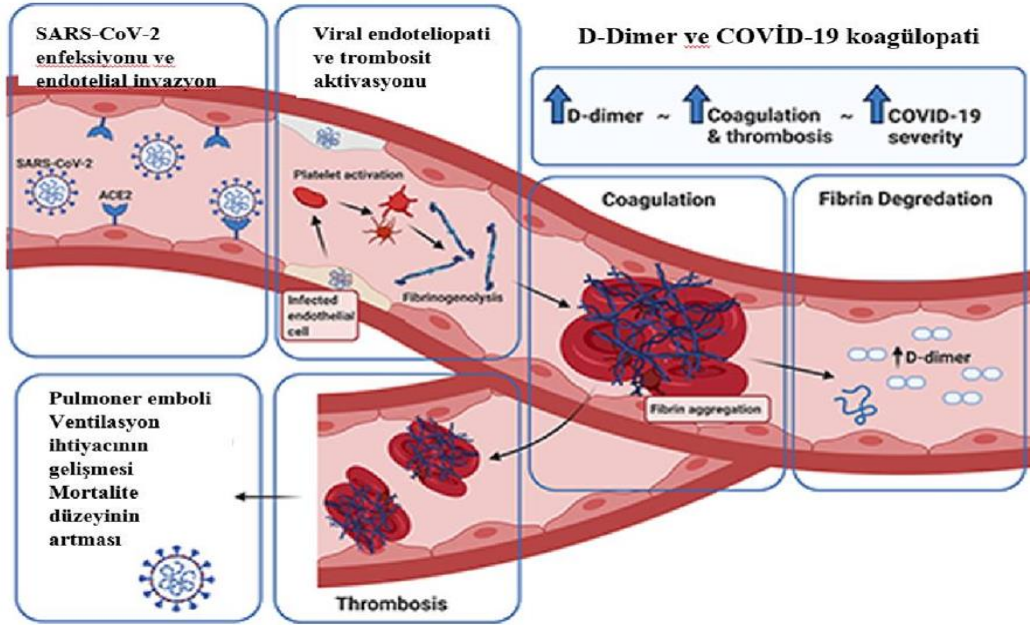
Fibrinojen, fibrin oluşumu için endojen bir substrat olarak hareket eden ve pıhtı oluşumu ve trombosit agregasyonu indükleyerek hemostazda kritik bir rol oynayan, karaciğer tarafından sentezlenen bir plazma glikoproteindir (Mosesson 2005).

Pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu üzerine; fibrinojen, pıhtı oluşumunu kolaylaştıran polimerizasyon bölgelerini ortaya çıkarmak için fibrinopeptid A ve fibrinopeptid B'yi fibrinojenden enzimatik olarak uzaklaştıran trombin vasıtasıyla çözünmeyen fibrine dönüştürülür (Weisel 2005).

Kan pıhtılarının ana protein bileşeni olarak fibrin aktive trombositlere bağlanır ve trombosit agregasyonu ve hemostaz sağlamak için moleküler bir köprü görevi görür (Rooney 1996). Covid-19 hastalığında ilk koagülopatinin, belirgin D-dimer ve fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerinin yükselmesi ile ortaya çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Connors ve Levy 2020).

2.2.7. D-Dimer

Trombüsün endojen fibrinolitik sistem tarafından parçalaması sonucu oluşan bir fibrin yıkım ürünüdür (Kearon ve ark. 2006). D-Dimer negatifliği sıklıkla klinik olasılığı düşük ve orta olan hastalarda, PTE'nin dışlanması için kullanılır (Donze ve ark. 2008). Ancak yüksek D-Dimer değerlerinin spesifik değeri düşüktür. Birçok nedene bağlı yüksek D-dimer değerleri ölçülebilir (travma, sepsis..vs). 759 hasta ile yapılan bir çalışmada yüksek D-Dimer(>5000 µg/l) düzeyi olan hastaların %24'ünde sepsis ile ilişkili yükselme olduğu tespit edilmiştir (Schutte ve ark. 2016).



Şekil 2.16. D-Dimer, COVID-19 ve hastalığına etkisi (Bosevski ve ark. 2021)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik

Çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu'nun MUSTAFA FATİH HAYIRLIOĞLU-2020-12-01T14_41_00" formunun onayı sonrası Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından 18.11.2020 tarih ve 28/12 sayılı karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yakınlarından pandemi nedeniyle sözlü aydınlatılmış onam alınmıştır.

Bu çalışma, maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.2. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Araştırma retrospektif kohort çalışma olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya 01.04.2020 ile 01.10.2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurmuş ve Sağlık bakanlığı Covid-19 bilim kurulu tanı rehberi doğrultusunda kesin Covid-19 tanısı almış ve ayaktan tedavi olarak 14 gün evlerinde izolasyonda bulunan hastalar; enfeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları, genel dahiliye, kulak burun boğaz vb. servislerinde yatarak destek tedavisi alan hastalar ile Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'ne hastane içi dahiliye ve enfeksiyon servisleri ile dış merkezden transfer ile getirilen, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen entübe hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamız rastgele yöntemle seçilmiş toplam 300 hastadan oluşmakta olup, evde izolasyonda olan, hastanede serviste yatan ve yoğun bakım ünitesinde destek tedavisi alan 100'er hastadan oluşmaktadır. Hastaların hastaneye ilk başvuru anındaki alınan kan numunelerinden Biyokimya Laboratuvarında analiz edilen Covid-19 ile enfekte serum ve plazma test sonuçlarından gerçekleştirilmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmişleri (kronik hastalıklar), yatışlarındaki ek tanıları, servis ve yoğun bakım ünitesinde yattıkları gün sayısı kayıt edildi. Covid-19 tanısı almış ve Toraks BT çekilmiş hastaların hastaneye geliş anındaki alınan ilk kan değerleri kaydedildi. Ayrıca hastalara ait başvuru anındaki ateş, tansiyon, nabız gibi vital bulguları, tüm demografik verileri hastane bilgi sistemi olan HBYS ENLİL®

üzerinden elde edilmiştir. Hastaların Toraks BT bulguları; Kuzey Amerika Radyoloji Derneği uzmanlarının Covid-19 ile ilişkili BT bulguları için önerilen raporlama temel alınarak, hastane Radyoloji AnaBilim Dalı tarafından raporlanıp HBYS sistemine kaydedilen elektronik dosyadan alınmıştır. Yeterli klinik verisine ulaşılamamış hastalar çalışmada dışı bırakılmıştır.

Çalışma popülasyonu hastaların komorbiditelerinin ve çalışmada bakılan laboratuvar parametrelerinin Covid-19 mortalitesi açısından risk faktörleri olup olmadıkları değerlendirilmiştir.

3.2.1. Biyokimyasal analiz

Hastanemize koronavirüs semptom belirtileri nedeniyle başvuran hastaların başvuru sonrası flebotomi ile ilk alınan kan örneklerinden hastanemiz biyokimya laboratuvarında 3 cc kadar ile sitratlı tüpte çalışılan fibrinojen ve D-dimer için 3 cc kadar jelli tüpe alınan biyokimya parametreleri (AST, ALT, CRP, LDH, ferritin ve PCT) kullanılarak elde edilen veriler kullanılmıştır.

AST, ALT, CRP, LDH düzeyi serumda ROCHE marka analizör ile spektrofotometrik olarak analiz edilmiştir.

Ferritin ve prokalsitonin düzeyi serumda ROCHE marka analizörde immunassay yöntemi ile analiz edilmiştir.

Fibrinojen ve D-Dimer düzeyi sitratlı tüpte ACL TOP 700 analizörü ile ölçülmüştür.

3.2.2. Dahil edilme kriterleri

Sağlık bakanlığı COVID-19 tanı rehberi doğrultusunda, Acil Servise ya da Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran Covid-19 şüpheli semptomları olup COVID-19 tanısı alan hastalar, Toraks BT görüntülemesi olanlar, 18 yaşından büyük ve hakkında yeterli veriye sahip olunan, ayaktan tedavi alan hastalar, serviste en az 4 gün kalmış hastalar ile entübe ve sedatize olan yoğun bakım hastaları dahil edilmiştir.

3.2.3. Dışlanma kriterleri

1. COVID-19 tanısı almamış olan hastalar
2. Gebe olan hastalar
3. 18 yaşından küçük hastalar
4. ENLİL sisteminde epikrizleri yetersiz olan hastalar
5. Toraks BT görüntülemesi olmayan hastalar (evde izolasyon geçirenler hariç)
6. Covid-19 şüphesi ile gelip PCR testi veya Toraks BT'si olmadan eksitus olan hastalar

3.3. İstatiksel Yöntem

Veri toplama aşaması sonunda elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak analiz edildi. Verilerin analiz işlemleri The Statistical Package for Social Sciences (SPSS 21.0) yazılımı aracılığıyla yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Covid-19 nedeniyle izlenen hastaların prognozunu belirlemede bağımsız değişkenlerden ALT, AST, CRP, LDH, ferritin, PCT, D-Dimer ve fibrinojen değerlerinin eşik değeri, geçerlilik, güvenilirlik, spesifiklik, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerlerinin belirlenmesi için ROC analizi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamız; ayaktan tedavi alan (Grup 1), serviste yatan (Grup 2) ve yoğun bakım ünitesinde destek tedavisi alan (Grup 3) toplam 300 Covid-19 tanısı almış hasta gruplarından oluşmuştur. Hastaların genel cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise 162 (%60.4)'sinin erkek, 138 (%39.6)'inin ise kadın olduğu görülmüştür (Tablo 4.1.).

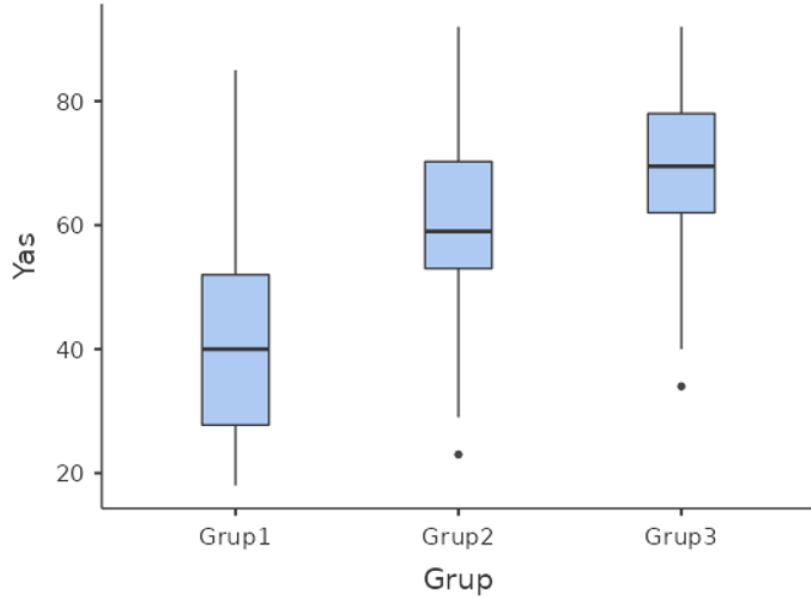
Tablo 4.1. Grupların demografik verileri ve karşılaştırması

Cinsiyet		Grup			
		Grup1	Grup2	Grup3	Total
Erkek	N	47	55	60	162
	%	29.0 %	34.0 %	37.0 %	100.0 %
Kadın	N	53	45	40	138
	%	38.4 %	32.6 %	29.0 %	100.0 %
Total	N	100	100	100	300
	%	33.3 %	33.3 %	33.3 %	100.0 %

Tablo 4.2. Crp, Alt Ast, Ddimer, Pct ile Ferritin parametrelerinin medyan değerleri

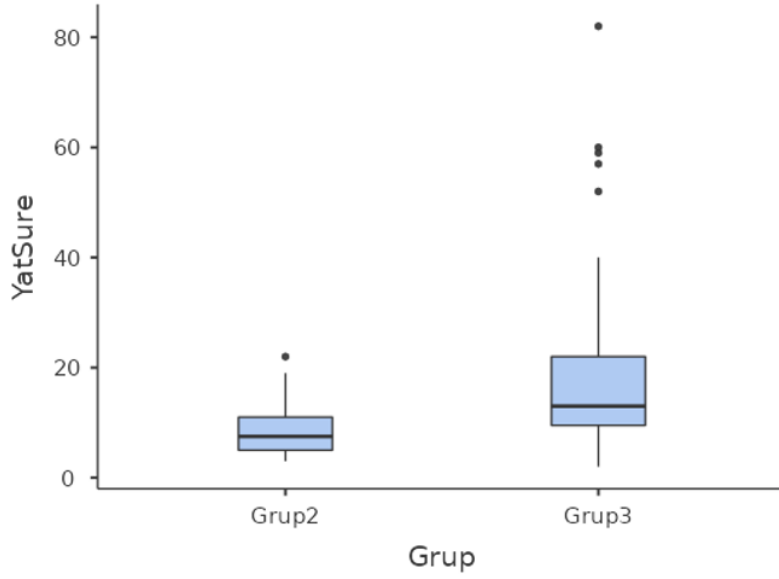
	Grup	Testler					
		Crp	Alt	Ast	Ddimer	Pct	Ferritin
Ortalama	Grup1	15,2	27,5	24,9	135	0,0449	177
	Grup2	60,9	33,2	32,1	433	0,13	507
	Grup3	113	61,8	70,2	1310	4,26	1130
Standart Sapma	Grup1	24,7	21,2	13	103	0,03	252
	Grup2	57,6	27,6	20,4	619	0,21	552
	Grup3	82,7	144	146	1959	13,00	1695
25 th percentile	Grup1	1,87	16	16,2	59,3	0,02	50,5
	Grup2	20,8	17,4	20,8	135	0,04	166
	Grup3	42,4	17,1	23	360	0,17	367
50 th percentile	Grup1	4,57	20,1	22,2	110	0,03	123
	Grup2	40	25,2	26,1	199	0,08	377
	Grup3	95,1	28,1	39,6	587	0,50	648
75 th percentile	Grup1	18,1	31,1	27,9	163	0,53	208
	Grup2	81,5	37,1	38,7	432	0,15	621
	Grup3	173	46,9	65,3	1245	1,25	1204

Çalışmaya dâhil edilen hastaların başvuru anındaki kan tetkikleri sonucu Tablo 10’da incelendi. CRP grup 1 ortancası 4.57 mg/L (1.87,00-18.1), grup 2 ortancası 40 mg/L (20.8-81.5), grup 3 ortancası 95.1 mg/L (42.4-173); ALT grup 1 ortancası 20.1 U/L (16-31.1), grup 2 ortancası 25.2 U/L (17.4-37.1), grup 3 ortancası 28.1 U/L (17.1-46.9); AST grup 1 ortancası 22,2 U/L (16,2-27,9), grup 2 ortancası 26,1 U/L (20,8-38,7), grup 3 ortancası 39,6 U/L (23-65,3); Ddimer grup 1 ortancası 110 ng/mL (59,3-163), grup 2 ortancası 199 ng/mL (135-432), grup 3 ortancası 587 ng/mL (360-1245); PCT grup 1 ortancası 0,03 ug/L (0,02-0,53), grup 2 ortancası 0,08 ug/L (0,04-0,15), grup 3 ortancası 0,50 ug/L (0,17-1,25); Ferritin grup 1 ortancası 123 ug/L (50.5-208), grup 2 ortancası 377 ug/L (166-621), grup 3 ortancası 648 ug/L (367-1204) olarak bulunmuştur.



Şekil 4.1. Gruplar arası anlamlı fark saptanan hastaların yaş sütun grafiği

Covid-19 tanısı alan hastaların yaş ortalaması sırasıyla 41.4 ± 15.2 , 60.0 ± 13.3 ve 69.3 ± 11.6 olarak bulunmuştur. Yoğun bakımda yatan en genç hasta 34, en yaşlı hasta ise 92 yaşındaydı.



Şekil 4.2. Gruplar arası anlamlı fark saptanan yatış süreleri sütun grafiği

Hastaların servis ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresinin ortalaması sırasıyla 8.64 ± 4.26 , 17.5 ± 13.6 bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların 37 (%38,6)'si survival ve 63 (%61,4)'ü non-survival olmuştur. Yoğun bakımda en uzun süre yatan hastamız 82 gün kalmıştır.

Hastaların yatışlarında bilinen ek hastalıklarının dağılımı tablo 12'de verilmiştir. Buna göre; hastalarda 96 (%39) ile en sık karşılaşılan ek hastalığın hipertansiyon olduğu, bunu sırasıyla DM:53 (%22), KOAH:36 (%15), Astım:31 (%13) ve KAH:28 (%11) tanılarının izlediği tespit edilmiştir.

Tablo 4.3. Covid-19 hastalarında komorbid hastalıkların gruplara göre dağılımı

Grup 1 (Evde İzolasyon)			Grup 2 (Servis)			Grup 3 (Yoğun Bakım Ünitesi)		
Ek Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)	Ek Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)	Ek Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
HT	8	10	HT	31	21	HT	57	35
DM	5	6	DM	21	14	DM	32	19
Yok	30	36	Yok	39	27	Yok	15	9
Gis Hast	4	5	Gis Hast	4	3	Gis Hast	3	2
KOAH	11	13	KOAH	6	4	KOAH	19	12
KAH	5	6	KAH	20	14	KAH	3	2
Astım	12	14	Astım	7	5	Astım	12	7
KBY	1	1	KBY	6	4	KBY	5	3
Endokrin Hast	2	2	Endokrin Hast	2	1	Endokrin Hast	3	2
Malignite	1	1	Malignite	3	2	Malignite	6	4
Diğer	4	5	Diğer	8	5	Diğer	10	6

Hastalarımızın komorbid hastalıklarını incelediğimizde ayaktan evde izolasyon alan 100 hastamızdan 70'inde en az bir kronik rahatsızlık bulunmaktadır. Serviste yatan 100 hastamızdan 61'inde en az bir kronik rahatsızlık bulunmaktaydı. Ayrıca serviste tedavi alan hastalarımızdan 18'ine plazma tedavisi uygulanmıştır. Yoğun bakımda destek tedavisi alan 9 hastanın hiçbir kronik hastalığı bulunmamaktaydı. 22 hastanın tek kronik hastalığı bulunurken, 69 hastanın en az 2

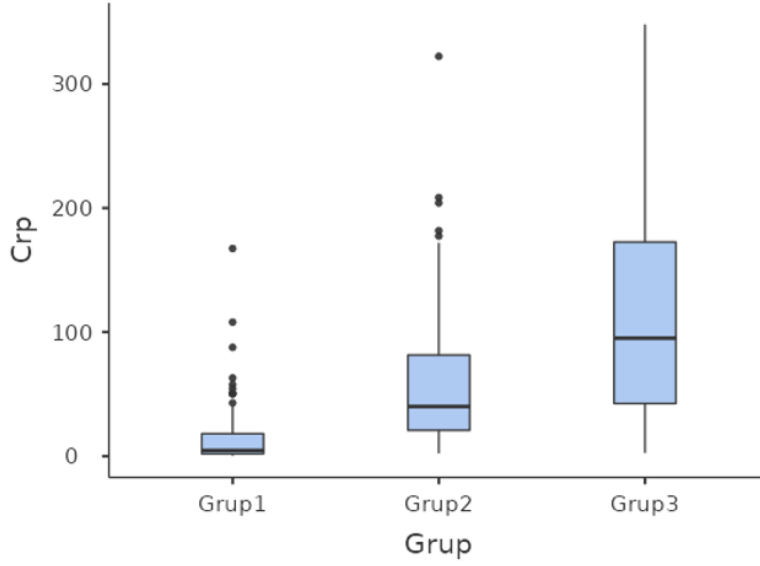
kronik hastalığı bulunmaktaydı. Yoğun bakım ünitesinde destek tedavisi alan hastalarımızdan 31'ine plazma tedavisi uygulanmıştır.

Grup 1'de 37 vaka, grup 2'de 27 vaka ve grup 3'te 19 vaka Covid-19 tanısı almış pozitif bir vaka ile temas ettiğinden haberdardı.

Hastaların semptomlarının başlangıcından hastaneye başvurularına kadar geçen ortalama süre $4,07 \pm 2,90$ (1-15 gün) idi. Hastaların hastanede yatış süreleri ortalama $7,58 \pm 3,35$ (2-18 gün) idi. Ateş, öksürük ve nefes darlığı en çok görülen semptomlardandı (Tablo 4.4.).

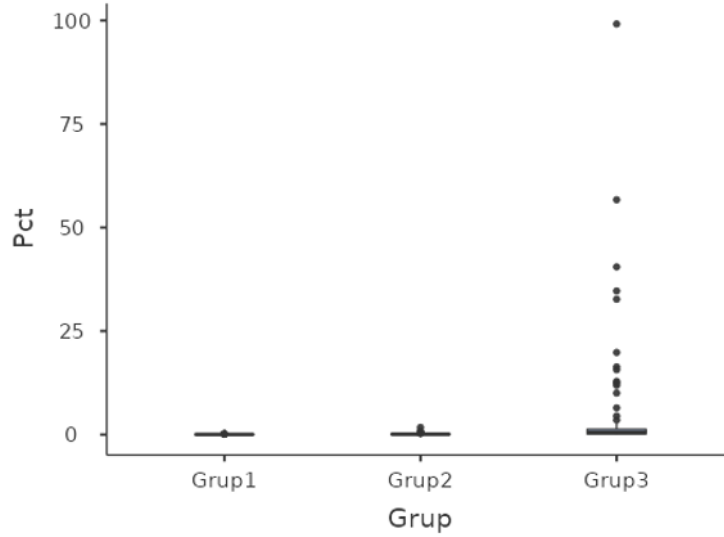
Tablo 4.4. Gruplar arası Covid-19 semptomları görülme yüzdesi

Klinik Belirtiler	Grup 1 (n=100)	Grup 2 (n=100)	Grup 3 (n=100)
Ateş	%72	%71	%85
Öksürük	%71	%71	%81
Nefes Darlığı	%47	%67	%85
Yorgunluk/güçsüzlük	%59	%56	%74
Baş ağrısı	%38	%23	%34
Kas Ağrısı	%71	%63	%68
Boğaz ağrısı	%69	%36	%41
Burun akıntısı	%29	%34	%23
İştahsızlık/bulantı/kusma	%45	%21	%54
İshal	%11	%19	%0



Şekil 4.3. Gruplar arası anlamlı fark saptanan CRP sütun grafiği

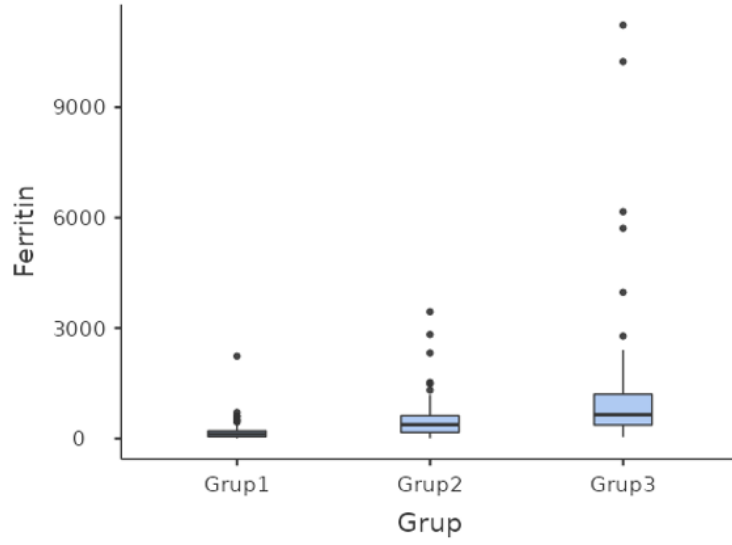
Gruplar arası CRP düzeyleri karşılaştırıldığında sonuçların anlamlı çıktığı saptanmıştır ($p < 0.001$). CRP inflamasyon için önemli bir belirteçtir. Yoğun bakım ve servise yatışlarda, evde izolasyona göre CRP düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. CRP değeri yüksekliği hastalığın kötü gidişatına işaret etmektedir (Şekil 4.3.).



Şekil 4.4. Gruplar arası anlamlı fark saptanan Prokalsitonin sütun grafiği

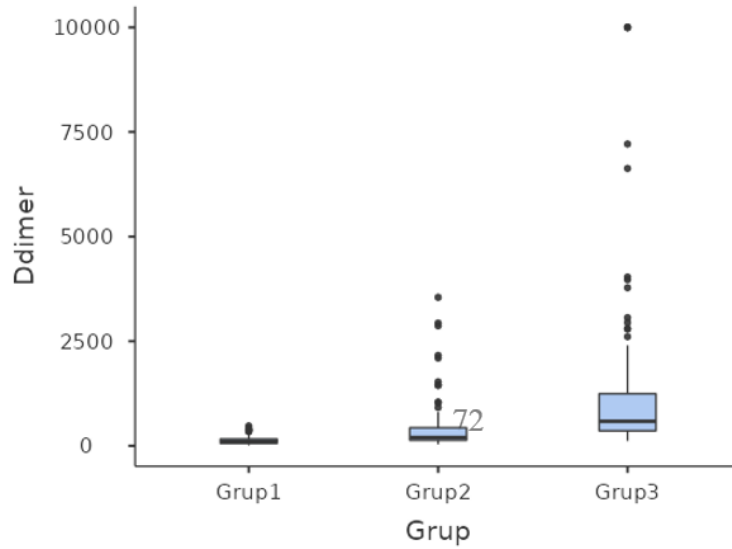
Prokalsitonin düzeylerinin aynı CRP de olduğu gibi yoğun bakımdaki hastalardaki seviyesinin aşırı derecede yükseldiği görülmüştür. PCT'nin Covid-19'da

hastalık şiddetinin bir göstergesi olabileceği ve SARS-COV-2 ile enfekte hastaların prognozu tahmin etmede fayda sağladığı düşünülmektedir (Şekil 4.4.).



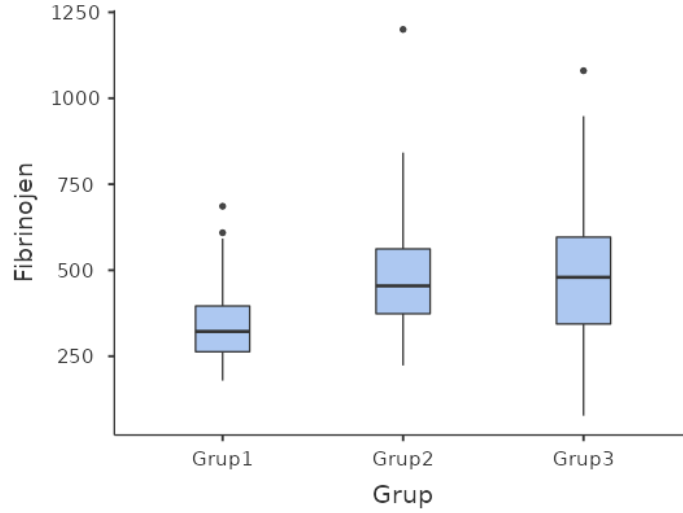
Şekil 4.5. Gruplar arası anlamlı fark saptanan Ferritin sütun grafiği

Bir akut faz reaktandı olan ferritin düzeylerinin özellikle servis ve yoğun bakım hastalarında yaşla birlikte aşırı yükseldiği görülmüştür. Bireylerin komorbid hastalıkları değerlendirilerek normal aralık dışındaki ferritin düzeyleri Covid-19 yönünde prognoz ve mortalitede önem taşımaktadır (Şekil 4.5.).



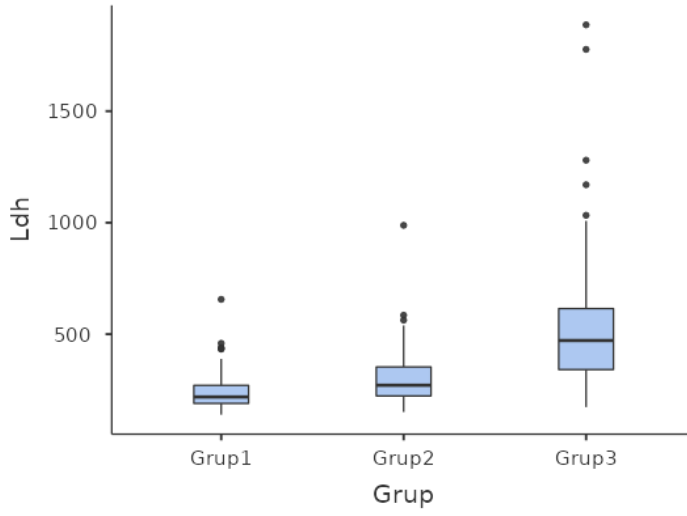
Şekil 4.6. Gruplar arası anlamlı fark saptanan D-dimer sütun grafiği

D-dimer düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlılık taşımaktadır ($p<0,001$). Damar yapısını bozarak pıhtılaşmaya yol açan D-dimer servis ve yoğun bakım hastalarında büyük risk taşımaktadır. Artan D-dimer seviyeleri Covid-19 yönünde bilgi sağlar (Şekil 4.6.).



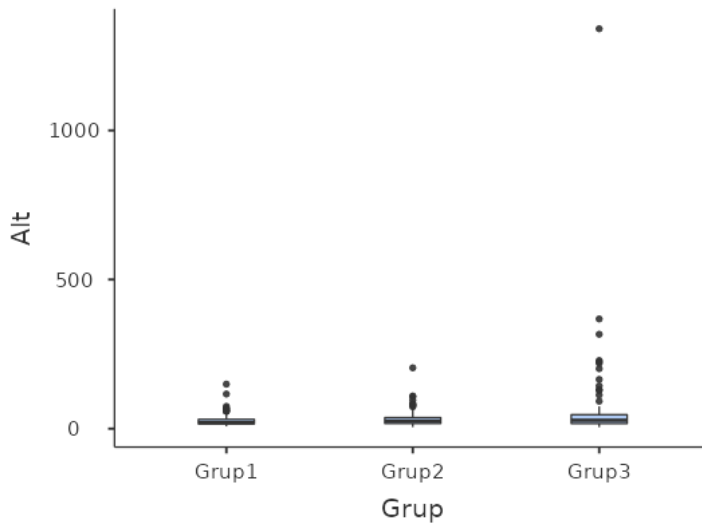
Şekil 4.7. Gruplar arası anlamlı fark saptanan Fibrinojen sütun grafiği

Pıhtı oluşumu ve trombosit agregasyonunu indükleyerek hemostazda kritik bir rol oynayan fibrinojen düzeyleri yükselerek endotel hasarında pıhtı oluşumu sağlayan fibrini oluşturur. Kanser hastalarında, kardiyovasküler hastalıklarda fibrinojen düzeyleri artarken, Covid-19 hastalarında da seviyeleri yüksek bulunmuştur. Yüksek fibrinojen düzeyleri antikoagülasyon tedavileri gerektirecek artmış mortalite ile ilişkilendirilebilir (Şekil 4.7.).



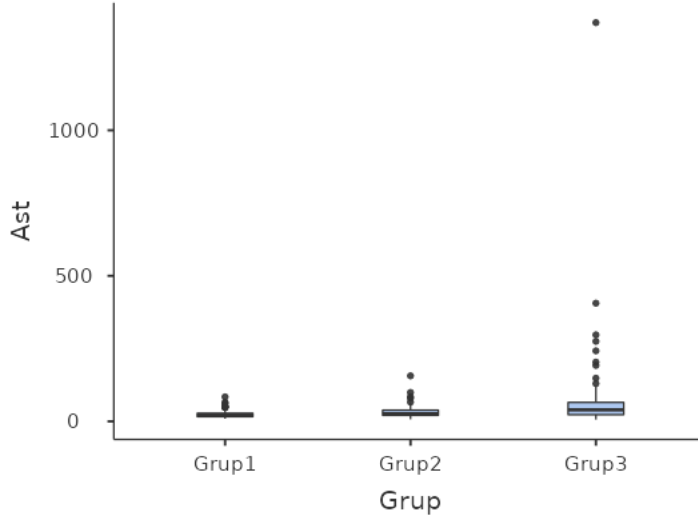
Şekil 4.8. Gruplar arası anlamlı fark saptanan LDH sütun grafiği

Viral enfeksiyonlu hastalarda LDH düzeyinin yükselmesine sık karşılaşılmaktadır. LDH düzeyi hem akciğer hasarı hem de yaygın doku hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek LDH seviyeleri Covid-19 hastalarında ağır klinik gidişatın ve mortalite olasılığında artışı düşündürmektedir (Şekil 4.8.).



Şekil 4.9. Gruplar arası anlamlı fark saptanan ALT sütun grafiği

Her 3 hasta grubumuzda ALT artışının tek başına mortalite ve prognozunu yansıtmada önemli bir biyobelirteç olmadığı diğer testlerle beraber değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür (Şekil 4.9.).



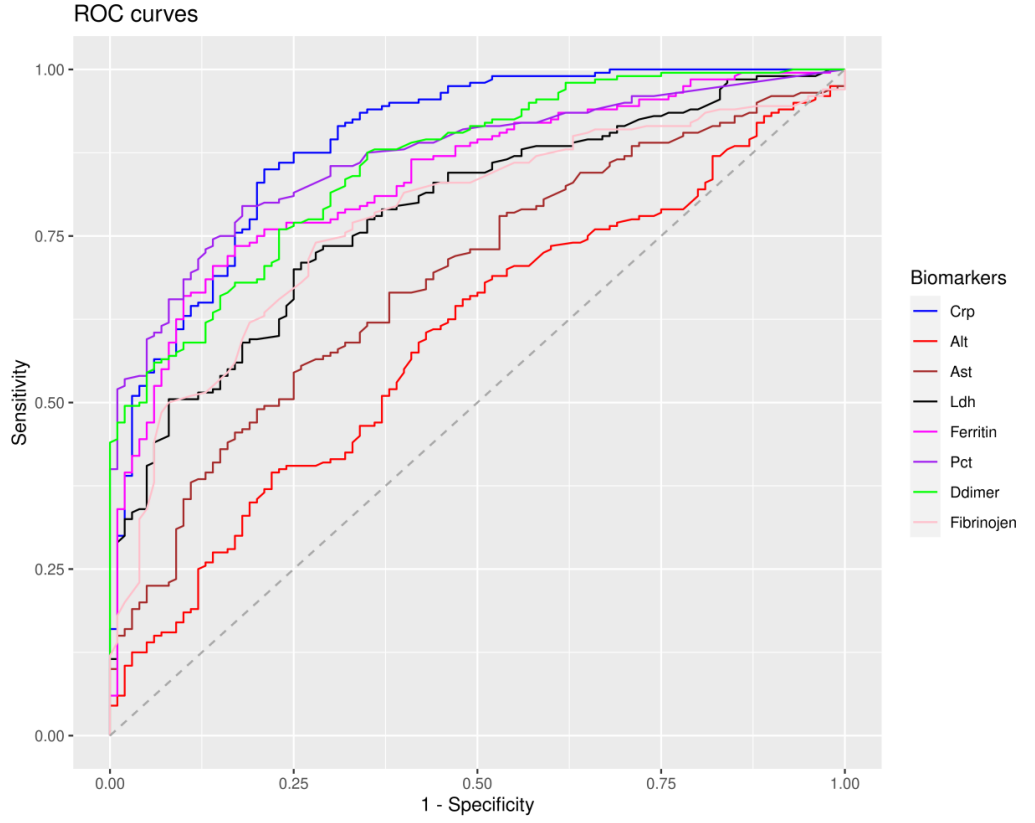
Şekil 4.10. Gruplar arası anlamlı fark saptanan AST sütun grafiği

AST düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında anlamlılık taşımaktadır ($p < 0,001$). AST değerleri YBÜ’nde yatan nonsurvival hastalarda survival hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Covid-19 hastalarında erken dönemde balayan kataciğer hasarında AST değerleri yüksekliği büyük öneme sahiptir (Şekil 4.10.).

Tek değişkenli istatistiksel analiz sonucunda anlamlı çıkan laboratuvar parametrelerinin prediktif değerlerinin belirlenmesi için yapılan ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi sonuçları Tablo 4.5.’teki gibi elde edilmiştir.

Tablo 4.5. ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi sonuçları

Predictor	Cutpoint	Sensitivity	Specificity	AUC	HUM	Thresh1	Tresh2
Crp	20.04	0.85	0.79	0.890775	0.57	19.92	79.8
Alt	21.95	0.615	0.55	0.594025	0.24	19.5	39.05
Ast	27.6	0.545	0.75	0.685925	0.35	20.5	37.5
Ldh	268.5	0.7	0.74	0.7829	0.5	221.5	335.5
Ferritin	272.05	0.71	0.84	0.836975	0.48	222.15	385.4
Pct	0.061	0.795	0.82	0.86795	0.62	0.06	0.18
Ddimer	174	0.76	0.77	0.856975	0.55	133.5	259.5
Fibrinojen	375	0.74	0.72	0.773925	0.36	353.5	584.5



Şekil 4.8. ROC analizi sütun grafiği

Yapılan ROC analiz sonucunda; (CRP 0,89), (Pct 0,87), (D-dimer 0,87), (ferritin 0,84), (LDH 0,78), (fibrinojen 0,77), (AST 0,69) ve (ALT 0,59) bulunmuştur. Bu değerlerin Covid-19 tanısı ve prognozu bakımından hastaneye yatışlarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Duyarlılık bakımından CRP (0,85), Pct (0,80), Ddimer (0,76) ve fibrinojen (0,74) istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Özgüllük bakımından ise ferritin (0,84), Pct (0,82), CRP (0,79), Ddimer (0,77) anlamlı saptanmıştır.

Covid-19 pnömonisi tanısında klinik bulgular, laboratuvar tetkikleri, Covid-19 PCR analizi ve toraks BT görüntülemesi Covid-19 tanısı için büyük önem taşımaktadır. BT görüntülemesinde en sık görülen bulgular buzlu cam opasiteleri (%93,1) idi. BT'de Covid-19 pnömonisi ile uyumlu bulguları olan hastaların %5'inde hafif tutulum, %8'inde orta tutulum, %72'sinde ağır tutulum ile uyumluydu. Hastaların %15'i normal BT görüntülemesine sahipti (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Covid- 19 hastalarında BT bulguları

BT bulguları	n (%)
BT pnömoni yok	45 (15)
Hafif	14 (5)
Orta	25 (8)
Ağır	216 (72)

Çalışmamızda toplam 300 vaka arasından evde izolasyon alan genç bireylerden sadece 45 vakada pnömoni belirtileri gözlenmemektedir. Büyük çoğunluğu yoğun bakım ünitesinde destek tedavisi alan, ileri yaşlarda ve birden fazla komorbid hastalığı görülen bireylerde hem immün sistem zayıflığı hem de hastalığın virülansının yüksek olması sonucunda ağır pnömoni vakaları görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Covid-19 salgını 2. yılını geride bırakırken salgın pandemi özelliğini halen korumaktadır. Antiviral tedavisi olarak 65 yaş ve üzeri hastalarda molnupiravir isimli etken ilaç kullanılmaya başlanmıştır. Birçok aşı geliştirilmesine rağmen pandemiyi sona erdirmesi yakın zamanda gerçekleşecek gibi gözükmemektedir. SARS-CoV-2 mutasyon yeteneği çok yüksek bir virüstür ve aşılardan mevcut ya da potansiyel mutanlara karşı aynı etki düzeyinde olmaması, ek aşılama ihtiyacı doğurması pandeminin kontrolünü zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla hastalığın erken dönemde tanınması ve prognoz ölüm riski yüksek hastaların tahmin edilebilmesi açısından bazı tetkikler ve parametreler önem kazanmıştır. Çalışmamızda erken dönemde Covid-19 hastalığının prognostik değerliliğini araştırmak için laboratuvar parametrelerini istatistiksel olarak (ROC analiziyle) karşılaştırdık.

Çalışmamızda hastanemiz Covid-19 polikliniğine ya da soğuk algınlığı belirtileriyle acil servise başvuran ve Covid-19 tanısı ile tedavi alan 138'i (%39,6) kadın, 162'si (%60,4) erkek olmak üzere toplamda 300 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Yapılan bir metaanalizde kritik durumda olan veya exitus olan hastalarda erkek oranının istatistiksel olarak anlamlı daha olduğunu bildirmişlerdir (Shi ve ark. 2020). Kadın hastaların yaş ortalaması $72,83 \pm 18,86$ iken, erkek hastaların yaş ortalamasını $67,91 \pm 16,57$ olarak tespit ettik. Yapılan çalışmalarda ileri yaş ve ek hastalık öyküsü olanlarda ağır Covid-19 görülme olasılığının arttığı bildirilmiştir (Ai ve ark. 2020). Serviste yatan hastalarımızın %61'inde hastada kronik hastalık varken yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların %91'inde kronik hastalık bulunmuştur. Pandeminin başlangıcından bu yana yapılan çalışmalarda Covid-19 a bağlı hastalığın şiddetinin yaşla korele olarak arttığı saptanmıştır. Özellikle 65 yaş ve üzeri hastalarda sıklıkla ağır prognoz görülmektedir (Bai ve ark. 2020). Yoğun bakımda vefat eden hastalarımızın yaş ortalaması 68'dir. 65 yaş ve üzeri hastalarımızdan kronik hastalığı olanların yüzdesi %95 olarak bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların komorbid hastalıklarının varlığı, yapılan istatistiksel analiz sonucunda anlamlı bulunmuş olup, komorbid hastalıkları olanların olmayanlara göre daha yüksek oranda mortalite riski barındırdığı saptanmıştır. En sık görülen komorbid hastalık %39 ile HT olduğunu tespit ettik. Bunu sırasıyla DM

(%22), KOAH (%15), Astım (%13) ve KAH (%11)'nin izlediğini gördük. Wang B. ve ark. yapmış olduğu ve 1558 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analizde, benzer şekilde hipertansiyon ($p>0,001$), diyabet ($p>0,001$), KOAH ($p>0,001$), serebrovasküler hastalık ($p>0,001$) ve kardiyovasküler hastalık ($p>0,001$) Covid-19 hastalarıyla ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak belirtilirken (Ruan ve ark. 2020). Zheng Z. ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde; hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve solunum yolu hastalığı gibi altta yatan hastalıkların oranı kritik hastalarda kritik olmayan hastalara göre anlamlı derece yüksek olarak tespit edilmiştir (Zheng ve ark. 2020). Elde ettiğimiz sonuçlar literatürle paraleldir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hipertansiyon oranının ölen grupta yüksek olması, tansiyon yüksekliği nedeniyle vasküler yapıların uzun süre hasara maruz kalması sonucunda olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan yoğun bakım hasta grubunda cinsiyet ve mortalite açısından değerlendirildiğinde, erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda mortalite görülmüştür. Kadınlarda ölüm oranının düşük olması, hem artan IFN üretimi ve cinsiyet hormonlarının konsantrasyonu, hem de mevcut X kromozomlarının sayısı ile ilişkilendirilmiştir (Bai ve ark. 2020). Raimondi F. ve ark. tarafından İtalya Bergamo'da yapılan 431 Covid-19 tanılı hastada cinsiyetin, klinik özellikler ve 28 günlük mortalite üzerindeki etkisini tanımlayan bir çalışmada erkeklerde mortalite oranı (%38,1) kadınlara (%26,1) göre daha yüksek bulunmuş olup, bu sonuç erkeklerde miyokard enfarktüsü öyküsünün, vaskülopati ve sigara içme alışkanlıklarının kadınlara göre daha yüksek olmasıyla açıklamıştır (Raimondi ve ark. 2020). Liu H. ve ark. yapmış olduğu 10,948 Covid-19 hastasının verilerinin incelendiği bir meta-analizde ise, cinsiyetle klinik olarak ciddi hastalık arasında bir ilişki gösterilememiştir (Lui ve ark. 2020). Çalışmamızda, Covid-19 hastalarında cinsiyet mortalite ilişkisi açısından elde edilen veriler, dünyadan yayımlanan diğer çalışma sonuçlarını desteklemekte olup, beklenen üzere erkeklerin ölüm oranı kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Yaş ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise çalışmamızda ölen gruptaki hastaların yaş ortancası, iyileşen gruptakilere göre (80/60) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla benzer bir durum göstermektedir. Yanez ve ark. tarafından 16 ülkeden alınan verilerin incelendiği bir

çalışmada, 65 yaş ve üzerindeki kişilerin, genç bireylere kıyasla çarpıcı şekilde daha yüksek Covid-19 ölüm oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (Yanez ve ark. 2020). Cohen JF. ve ark. tarafından 13 Avrupa ülkesinden toplam 31,864 Covid-19 ile ilişkili ölümün incelendiği bir meta-analizde ise <40, 40-69 ve ≥ 70 yaşındaki kişilerin ölüm oranları sırasıyla %0,1, %12,8 ve %84,8 olarak bulunmuştur (Cohen ve ark. 2020). Dolayısıyla hem çalışmamızda elde ettiğimiz veriler hem de literatürde belirtildiği üzere Covid-19 hastalarında yaş ile korele olarak mortalite oranları da artmaktadır. Bu durum, ileri yaş hasta grubunda komorbid hastalıkların sıklığının artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

CRP değerleri için yapılan ROC analizi sonucunda cut off değeri >20.04 mg/L duyarlılık 0.85, özgüllük 0.79 olarak belirlenmiştir. Buna göre >20.04 mg/L CRP değerlerine sahip Covid-19 tanılı hastaların hastanede tedavi alması sonucuna varılmaktadır (AUC=0.736). Matsumoto ve arkadaşlarının çalışması benzer şekilde şiddetli pnömonide CRP düzeylerini yüksek göstermiştir. (Matsumoto ve ark. 2020). Covid-19 hastalığında CRP düzeyleri yüksek seyretmektedir. Ancak CRP yüksekliğinin enfeksiyona özgü olmadığını ve diğer inflamatuvar süreçlerde düzeyinin yükseleceği bilinmektedir (Wang ve ark. 2020). CRP'nin PCT gibi diğer klinik parametrelerle birlikte ve seri ölçümlerle kullanılmasının faydalı olabileceği önerilmektedir.

LDH değerleri için yapılan ROC analizi sonucunda cut off değeri >268.5 U/L, duyarlılık 0.70, özgüllük 0.74 olarak bulunmuştur. Yayımlanan birçok çalışmada da benzer sonuçlar görülmüştür. Poggiali E. ve ark. tarafından İtalya Piacenza hastanesi acil servisine başvuran 123 Covid-19 hastasında LDH değerleri ile solunum yetmezliği arasındaki ilişki değerlendirilmiş, eşik değeri 450 U/L için duyarlılık %75, özgüllük ise %70 olarak bildirilmiştir (Poggiali ve ark. 2020). Başvuru sırasında, yüksek LDH seviyesinin ağır Covid-19 olgularını belirlemede ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Han Y. ve ark. tarafından Wuhan Üniversitesi Renmin hastanesine başvuran 107 Covid-19 hastasının klinik ve laboratuvar değerlerinin incelendiği bir çalışmada, klinik açıdan ağır olmayan hasta grubuyla ciddi kliniği olanlar karşılaştırılmış ve ciddi klinik durum için bir öngörücü faktör olarak serum LDH seviyesinin eşik değeri 344,5 U/L (duyarlılık %68,8, özgüllük %96,6) olarak bildirilmiştir (Han ve ark. 2020). Bizim

çalışmamızda benzer şekilde LDH'nin akciğer hasarının ve ciddi Covid-19 olgularının erken tanınması için güçlü bir prediktif faktör olarak tanımlanabileceğini göstermektedir. Yüksek LDH değerlerinin anlamlı olmasının, ölen gruptaki yaygın akciğer hasarı ve doku hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Her ne kadar LDH değerlerinin sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu ve Covid-19 hastalığı için LDH değerlerindeki bir birimlik artış ölüm riskini %0,6 olarak artırdığı (HR=1.009) bulunmuşsa da klinik açıdan anlamlı değerlendirilmemiştir.

Ferritin değerleri için yapılan ROC analizi sonucunda cut off değeri >272.05 ug/L duyarlılık 0.71, özgüllük 0.84 olarak bulunmuştur. Ferritin değerimiz gruplar arasındaki ilişki istatistiksel olarak (p:0,001) anlamlı bulunmuştur. Tural Onur S. ve ark. tarafından yapılmış olan 311 Covid-19 hastasının hayatta kalan ve kalmayan grupları arasında serum ferritin düzeyi karşılaştırılmış ve serum ferritin düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı (p<0,01) olarak bildirilmiştir. Ferritin için eşik değeri 304,30 ng/mL (duyarlılık %71,4 ve özgüllük %70,6) saptanmıştır. Serum ferritin düzeyinin yatan hastalarda, hızlı ilerleme için bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (Tural Onur ve ark 2020). Cheng L. ve ark. yapmış oldukları 10,614 Covid-19 hastasının dahil edildiği bir meta-analizde hayatta kalanlara kıyasla ölen grupta ferritin seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiş olup, ferritin düzeyi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki (p<0,001) gösterilmiştir (Cheng ve ark. 2020). İspanya'da Laguna-Goya R. ve ark. yapmış oldukları bir başka çalışmada ise serum ferritin değeri ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı (p:0,0002) saptanmış, eşik değer 1799 ng/ml (duyarlılık %70, özgüllük %75) olarak bulunmuştur (Laguna Goya ve ark. 2020). Li X. ve ark. yapmış oldukları 548 Covid-19 hastasında başvuru sırasında laboratuvar parametreler incelenmiş, hayatta kalanlara kıyasla kalmayanlarda serum ferritin seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Li ve ark. 2020). Dahan S. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada ferritin seviyeleri hafif kliniği olan hastalara kıyasla ciddi kliniği olan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek olarak bildirilmiştir (Dahan ve ark. 2020). Çalışmamızdaki sonuçlar, Covid-19 hastalarında kötü klinik gidiş ve mortalitenin belirlenmesinde, kontrolsüz sitokin fırtınasında bir pro-inflamatuvar faktör olarak, ferritin seviyesinin öngörücü rolünü özellikle ortaya koymaktadır.

Prokalsitonin değerleri için yapılan ROC analizi sonucunda cut off değeri $>0,061$ ug/L duyarlılık 0.80, özgüllük 0.82 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, gruplar arası prokalsitonin değeri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Wang D. ve ark. yapmış olduğu 138 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada, yoğun bakım ünitesinde ve serviste takip edilen hastaların median laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır. Toplam hasta sayısının %49’unda 0.05 ng/mL’den büyük prokalsitonin değerleri saptanmıştır (Wang ve ark. 2020). Bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi Covid-19 virüs enfeksiyonunun prognozunun belirlenmesinde prokalsitonin tek başına değil, hastaların klinik durumları ve diğer laboratuvar parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde faydalı olacaktır.

D-dimer değerleri için yapılan ROC analizi sonucunda cut off değeri >174 ng/mL duyarlılık 0.76, özgüllük 0.77 olarak bulunmuştur. Cut-off değerinin (>174 ng/mL) zerindeki değerler hastaneye yatışta anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. zgllğ yüksek ancak duyarlılığı düşük bulunmuştur. Wuhan Őhrinde Ocak ayında yapılan bir çalışmada, D-dimer düzeyleri $\geq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ olan hastaların $<2,0$ $\mu\text{g/mL}$ altında değerleri olan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite insidansına sahip olduğu görülmüştür. Covid-19 enfeksiyonu, fibrinojen gibi prokoagülan faktörlerin ve ağırlıklı olarak yüksek D-dimer seviyeleri ile karakterize mortaliteyi arttıran bir koagülopati problemiyle karşımıza çıkmaktadırlar. Zhang L. ve ark. tarafından 343 Covid-19 hastasında D-Dimer seviyesi ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup, mortaliteyi tahmin etmede optimum eşik değer 2,0 $\mu\text{g/mL}$, duyarlılık %92,3, özgüllük %83,3 olarak bildirilmiş ve D-Dimer düzeyi ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Zhang ve ark. 2020). Zheng Z. ve ark. tarafından yapılmış olan 3027 hastanın dahil edildiği 13 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, kritik hasta grubuyla kritik olmayan grup karşılaştırıldığında, D-Dimer seviyeleri ile hastalığın prognozu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki ($p<0,001$) tespit edilmiş olup ve D-Dimer $> 0,5$ mg/L düzeyine sahip hastalarda klinik kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur (Zheng ve ark. 2020). Mikami T. ve ark. Yapmış oldukları 6493 hastanın mortalite ile ilişkili klinik özelliklerinin ve risk faktörlerinin tanımlandığı bir çalışmada, D-Dimer seviyesi >2 $\mu\text{g/mL}$ değerler mortaliteyi tahmin etmede anlamlı ($p:0,031$) olarak bildirilmiştir (Mikami ve ark. 2020). Huang I. ve ark. tarafından yapılmış olan 5350 hastanın dahil edildiği başka bir meta-analizde D-Dimer seviyesi ile mortalite arasındaki ilişki

anlamli bulunmuş olup, >0,5 mg/L için duyarlılık %58, özgülük ise %69 olarak verilmiştir (Huang ve ark. 2020). Yao Y. ve ark. tarafından yapılmış olan 248 Covid-19 olgusunun değerlendirildiği çalışmada, mortaliteyi tahmin etmede optimum eşik değer >2,14 mg/L, %88,2 duyarlılık ve %71,3 özgülük saptanmıştır (Yao ve ark. 2020). Bir fibrin parçalanma ürünü olan D-dimerin yüksek düzeylerinin hastaların yakından izlenmesini, gerekli tedavinin planlanmasını, tromboz, pulmoner emboli vs komplikasyonlar açısından tetikte olmayı işaret etmekte olup, bunun için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, yüksek D-dimer düzeylerine sahip hastaların taburcu edilmeden önce klinisyen tarafından dikkatli irdelenmesi gerektiği de göz önüne alınmalıdır.

Fibronojen düzey değerleri için yapılan ROC analizi sonucunda cut off değeri >375 ng/mL, duyarlılık 0.74, özgülük 0.72 olarak bulunmuştur. Cut-off değerinin (>375 ng/mL) üzerindeki değerler hastaneye yatışta anlamlı ilişkili bulunmuştur. 43 hasta serisinin incelendiği bir Covid-19 popülasyonunda şiddetli hastalık bulguları olanların hafif hastalık bulguları olan göre fibrinojen düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek oldu tespit edilmiştir (Zhou ve ark. 2020).

AST değerleri nonsurvival hastalarda survival olanlara göre yüksek bulunmuştur ancak karaciğere daha spesifik olan ALT değerlerinde bir fark görülmemiştir.

Covid-19'da prognoz ve mortalitenin erken dönemde değerlendirilebilmesi için hızlı ve güvenilir laboratuvar biyobelirteçlere gereksinim bulunmaktadır. Mortalite riski yüksek olan hastaların zamanında tanı alması ve tedavi yaklaşımlarının bu yönde düzenlenmesi oldukça büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar, klinikte CRP, Prokalsitonin, Ferritin, D-dimer, LDH düzeylerinin Covid-19 hastalarında prognoz ve mortalite riskinin belirlenmesinde efektif birer parametre olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

6. SONUÇLAR

Acil servise ve Covid-19 polikliniğine başvuran hastaların CRP, PCT, ferritin, D-dimer, LDH, fibrinojen ve AST değerinin yüksekliği Covid-19 pnömonisini ve hastalığın ciddiyetini öngörmeye kullanılabilecek biyobelirteçler olarak dikkate alınmalıdır.

Daha önce yapılmış çalışmalarda cinsiyet, ileri yaş, başvuruda ateş, nabız yüksekliği ve SpO2 düşüklüğü; hastalarda Toraks BT görüntülemesi gerekliliğine işaret eden, YBÜ ihtiyacı için klinisyeni uyarıcı faktörler olarak ortaya konmuştur. Bu çalışma anılan görüşleri teyid etmekle birlikte ek olarak serum ferritin yüksekliğinde hastalardaki akciğer tutulumu ve yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye değerli parametreler olabileceğini ortaya koymuştur.

Yoğun bakım ünitesinde sepsis tanısında ve takibinde kullanılabilecek birçok biyobelirteç bulunmakla birlikte, hiçbiri klinik uygulamada tek başına rutin olarak kullanılmak için yeterli duyarlılık ya da özgüllüğe sahip değildir. PCT ve CRP en yaygın kullanılan biyobelirteçler olmalarına karşın sepsisin prognozunu belirlemede etkinlikleri sınırlıdır. Sepsis patofizyolojisinin karmaşıklığı göz önüne alındığında, tek bir ideal biyobelirteç ile hızlı tanı günümüzde mümkün görülmemektedir.

7. KAYNAKLAR

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team China CDC. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronaviurs Diseases. *Vital Surveillances*. 2020;41(2):145–51.
- Bulut C, Kato Y. Epidemiology of covid-19. Vol. 50, *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020. p. 563-70.
- Kumar D. Corona Virus: A Review of COVID-19. *Eurasian J Med Oncol*. 2020;4(1):8– 25.
- Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020.
- ATAK YÜCEL. A, BAYRAKAL. V B. Sitokin Fırtınası ve COVID-19 Cytokine Storm and COVID-19. *İmmünoloji ve COVID-19 1 Baskı*. 2020;1:15–21.
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)". ArcGIS. Johns Hopkins University. Retrieved 11 March 2020. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/>
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)". ArcGIS. Johns Hopkins University. Retrieved 31 March 2020. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/>
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*. 2020.
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;
- Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020.
- Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020;889:1–9.
- Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (covid-19) pneumonia: A multicenter study. *Am J Roentgenol*. 2020;
- T.C Sağlık Bakanlığı. (2021). Acil Kullanım Onayı (AKO). Retrieved 12 21, 2021, from <https://covid19asi.saglik.gov.tr/>: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-78018/aciilkullanim-onayi-ako.html>
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020;
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention. Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html>
- UpdatesonCOVID-19inKorea(asof14March) | Press Release | News Room : KCDC [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030&act=view&list_no=366553&tag=&nPage=1
- Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;

- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ De, Gulyaeva AA, et al. The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *Biorxiv (Cold Spring Harb Lab)*. 2020;
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;
- Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*. 2020;
- World Health Organization. Novel coronavirus situation report -2. January 22, 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf>
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-and-case-definitions>
- Republic of the Philippines Department of Health Covid-19 Case Tracker [Internet]. Available from: <https://www.doh.gov.ph/covid-19/case-tracker>
- Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- Lazzerini M, Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *The Lancet Global Health*. 2020.
- Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020;
- Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European Heart Journal*. 2010.
- Ghinai I, Woods S, Ritger KA, McPherson TD, Black SR, et al. Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings - Chicago, Illinois, February-March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*. 2016.
- Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019.
- Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;
- Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein (CRP). 2020 Mar 13;
- Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: A critical review. *Pathology*. 1991;
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 2020.
- Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019- nCoV) [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Epidemiological Characteristics of COVID-19: A Systemic Review and Meta-Analysis. Vol. n 148, *medRxiv*. 2020. p. 1–17.
- Lott JA WP. Alanine and aspartate aminotransferase (ALT and AST) . *Clinical enzymology: a case oriented approach*. Chicago, Yearb Med Publ. 1986;111–38.
- Lely AT, Hamming I, van Goor H, et al. Renal ACE2 expression in human kidney disease. *J Pathol* 2004; 204: 587–593.

- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. In: *Advances in Virus Research*. 2011
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;
- Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rugge M, Zorzi M, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n=4532). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;
- Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol*. 2020;
- Seref G, Onur O, sinan asar, Alper O, Ibrahim B, ve ark.. In Silico Identification of Widely Used and Well Tolerated Drugs That May Inhibit SARSCov-2 3C-like Protease and Viral RNA-Dependent RNA Polymerase Activities, and May Have Potential to Be Directly Used in Clinical Trials. *chemRxiv* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2020 Jun 11]; Available from: https://chemrxiv.org/articles/In_Silico_Identification_of_Widely_Used_and_Well_Tolerated_Drugs_That_May_Inhibit_SARSCov-2_3C-like_Protease_and_Viral_RNA-Dependent_RNA_Polymerase_Activities_and_May_Have_Potential_to_Be_Directly_Used_in_Clinical_Trials/121
- Ferguson N, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Report 9 - Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand | Faculty of Medicine | Imperial College London. Imperial College COVID Response Team. 2020.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020.
- Graham Carlos W, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-NCov) coronavirus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020.
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*. 2020;
- Japanese National Institute of Infectious Diseases. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>
- Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020;
- Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med*. 2020;
- Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C ve ark. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20(9): 1014-15.
- Wee LE, Chan YFZ, Teo NWY ve ark. The role of self-reported olfactory and gustatory dysfunction as a screening criterion for suspected COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277(8): 2389-90.
- Anosmia as a potential marker of COVID-19 infection – an update. <https://www.entuk.org/anosmia-potential-marker-covid-19-infection-%E2%80%93-update> 22.01.2020
- Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB ve ark. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(8): 1621-31.
- Use of chest imaging in COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/use-of-chest-imaging-in-covid-19> 15.01.2021
- Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1095-99.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;
- Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, et al. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab*. 2002;
- Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;
- World Health Organization. Health Topics. Vaccines and Immunization. (Erişim tarihi: 20.4.2020) https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1
- Kahraman, P., & Altındış, M. (2020, 12 31). COVID-19 Aşıları; Pandemide Sona Doğru? *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 4(3), 240-249. doi:10.34084/:bshr.843974
- T.C Sağlık Bakanlığı. (2021). Aşı Türleri. Retrieved 11 09, 2021, from covid19asi.saglik.gov.tr

- <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77805/asiturleri.html>
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;
- Patel A, Jernigan DB, Abdirizak F, Abedi G, Aggarwal S, Albina D, et al. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak- United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020
- Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID- 19). February 14, 2020. Centers Dis Control Prev [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical- Grade Soluble Human ACE2. *Cell*. 2020;
- Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* [Internet]. 2020 Feb 19 [cited 2020 Jun 11];200432. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200432>
- Lee TH, Lin RJ, Lin RTP, Barkham T, Rao P, et al. Testing for SARS-CoV-2: Can We Stop at Two? *Clin Infect Dis*. 2020;
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;
- Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes and New Infections*. 2020.
- Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of covid-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020.
- Varghese G, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham O. Clinical management of COVID-19. Vol. 151, *Indian Journal of Medical Research*. 2020. p. 401–10.
- Bilim Kurulu TCSBBD. Erişkin Hasta Tedavisi. 2021;19:10,13.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020
- Franco R. S: Proteins, Ferritin: in Kaplan L.A, Pasce A.J. (eds). *Clinical Chemistry : Teory, Analysis ana Correlation-The C. Mosby Company Toronto 1984 s: 1268-326*. In.
- Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2001.
- Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020;
- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;
- FDA 2020
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;
- Pratt DS KM. Laboratory tests. In: Schiff ER, Sorrell MF MW, editor. *Schiff's diseases of the liver*. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p. 1205–44.
- Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJH, Tsochatzis E, Thomas DW. Investigation and management of a raised serum ferritin. *British Journal of Haematology*. 2018.
- Tripathy R, Panda AK, Das BK. Serum ferritin level correlates with SLEDAI scores and renal involvement in SLE. *Lupus*. 2015;
- Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;
- Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index: A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;
- Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: They are specific for serious illness. *Neth J Med*. 2016;
- Scherer MA, Neumaier M, Von Gumpfenberg S. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2001;
- Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 1930;52(4):561-71.
- Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020;

- Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, et al. Human CRP Gene Polymorphism Influences CRP Levels: Implications for the Prediction and Pathogenesis of Coronary Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;
- Franco R. S: Proteins, Ferritin: in Kaplan L.A, Pasce A.J. (eds). *Clinical Chemistry : Teory, Analysis ana Correlation- The C. Mosby Company Toronto* 1984 s: 1268-1326. In.
- Stockmann C, Ampofo K, Killpack J, Williams DJ, Edwards KM, et al. Procalcitonin accurately identifies hospitalized children with low risk of bacterial community-acquired pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018 Feb 19;7(1):46–53.
- Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Annals of Laboratory Medicine.* 2014.
- Laufberger V. Sur la Cristallisation de la Ferritine. *Bull la Soc Chim Biol.* 1937;(19):1575–82.
- Edeas M, Saleh J, Peyssonnaux C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID19 pathogenesis? *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;97:303–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.110>
- Aloisio E, Dolci A, Panteghini M. Procalcitonin: Between evidence and critical issues. *Clinica Chimica Acta.* 2019.
- Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clinical Chemistry.* 2004.
- Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;
- D.N. G. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *Journal of Clinical Microbiology.* 2010.
- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology.* 2020;
- Han X, Cao Y, Jiang N, Chen Y, Alwalid O, et al. Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section CT Features During Recovery. *Clin Infect Dis.* 2020;
- Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. In: *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2005.
- Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Adv Protein Chem.* 2005;
- Rooney MM, Parise L V., Lord ST. Dissecting clot retraction and platelet aggregation: Clot retraction does not require an intact fibrinogen γ chain C terminus. *J Biol Chem.* 1996;
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;
- Bosevski M, Krstevski G, Bosevska G, Kapsarov K, Dodic E, et al. The role of D-dimer in relation to the clinical course of patients with COVID-19. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2021;53(1):119-20.
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with covid-19: Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020;
- Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. Vol. 81, *Journal of Infection.* 2020. p. e16-e25.
- Raimondi F, Novelli L, Ghirardi A, Russo FM, Pellegrini D, Biza R, et al. Covid-19 and gender: lower rate but same mortality of severe disease in women—an observational study. *BMC Pulm Med.* 2021;1–11.
- Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. Vol. 43, *Biomedical Journal.* 2020. p. 328–33.
- Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health.* 2020;20(1)(1742):1–7.
- Cohen JF, Korevaar DA, Matczak S, Brice J, Chalumeau M, Toubiana J. COVID-19- related mortality by age groups in Europe: A meta-analysis. *medRxiv.* 2020. p. 1–4.
- Matsumoto H, Kasai T, Sato A, Ishiwata S, Yatsu S, Shitara J, et al. Association between C-reactive protein levels at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels.* 2019 Dec 1;34(12):1961–8.
- Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clin Chim Acta.* 2020;509:135-138.
- Tural Onur S, Altın S, Sokucu SN, Fikri Bİ, Barça T, et al. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *J Med Virol.* 2020;93(3):1672-77.
- Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. Vol. 34, *Journal of Clinical Laboratory Analysis.*

2020. p. 1–18

- Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, Lasa-Lazaro M, Ramirez-Fernandez A, Naranjo L, et al. IL-6–based mortality risk model for hospitalized patients with COVID19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):799–807.
- Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110-118.
- Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, Tietel M, Bryk G, et al. Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. *Isr Med Assoc J.* 2020;22(8)(8):494–500.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;
- Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med.* 2021;36(1):17-26
- Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *J Intensive Care.* 2020;8(1):1–11.
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, et al. Detection of SARS-CoV- 2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Mustafa Fatih	Soyadı	HAYIRLIOĞLU
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
E-mail		Uyruğu	T.C.

Eğitim Bilgileri

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2013
Yüksek Lisans	Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	2013-2017
Doktora	Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	2017- 2022

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Biyolog	N.E.Ü. Meram Tıp Fak.	2013- Devam etmekte

Yabancı Dil	İngilizce
--------------------	-----------

Bildiri ve Sertifika Bilgisi

2014	Eğitim sertifikası (Elektroforez Cihazı-Atomik Absorbsiyon Cihazı)
2016	6. Multidisipliner Kanser Araştırmaları Kongresi- Evaluation of Serum Immunofixsation Elecrtophoresis Results in Konya Region- Poster
2017	1. International Congress on Medcinal and Aromatic Plants Natural and Healthy Life- Biochemical and Demographic Evaluation of Emergency Department Patients With Mushroom Poisoning- Sözlü Sunum
2017	2. International Water and Health Congress- Böbrek Taşı Oluşumunda Suyun Önemi-Sözlü Sunum
2017	4. Uluslararası Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi- Sağlık Çalışanlarının Sağlıklı Beslenme Konusunda Bilgi ve Tutumları- Sözlü Sunum
	4. Uluslararası Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi- Çinkonun Sağlığımız Üzerine Etkilerinin Araştırılmasına Yönelik Bir Çalışma- Poster
	4. Uluslararası Helal ve Sağlıklı Gıda Kongresi - Kur-an'dan Bir Hikmet: Bal Arıları ve Meyvesi - Poster
2018	TBD Uluslararası Biyokimya Kongresi 2018- Zinc Analysis in Multipl Sclerosis (MS) Patients Konya Examples- Sözlü Sunum
	TBD Uluslararası Biyokimya Kongresi 2018- Investigation of Homocytene Levels in women With Infertility Diagnosis- Poster
	TBD Uluslararası Biyokimya Kongresi 2018- Investigation of Zinc Levels in Childhood- Poster
	TBD Uluslararası Biyokimya Kongresi 2018- Preanalytic Error Sources: Blood Gas Sample- Poster
2018	7. Ulusal moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi- Konya Bölgesinin Çinko Düzeylerinin İncelenmesi- Sözlü Sunum
2019	24. Ulusal Multidisipliner Klinik Toksikoloji Kongresi- 1. Uluslararası Multidisipliner Klinik Toksikoloji Kongresi- Acil Servise Başvuran Mantar İntoksikasyonu Vakalarının Biyokimyasal ve Demografik Olarak İncelenmesi- Sözlü Sunum
	Kanserde Veri Madenciliği Çalıştayı Katılım Sertifikası
2021	qRT-PCR Çalıştayı Katılım Belgesi Sertifikası
	TÜBİTAK-BİDEB 2237-A Bilimsel Eğitim Etkinlikleri Araştırmada ve Tıbbi Uygulamada Kullanılan Moleküler Laboratuvar Teknikleri: Uygulamalı Eğitim Kursu

Yayınlar SCI EXPENDED

2. International Water and Health Congress- Böbrek Taşı Oluşumunda Suyun Önemi
TBD Uluslararası Biyokimya Kongresi 2018- Zinc Analysis in Multipl Sclerosis (MS) Patients Konya Examples
6. Multidisipliner Kanser Araştırmaları Kongresi- Evaluation of Serum Immunofixsation Elecrtophoresis Results in Konya Region www.TurkJBiochem.com
Evaluation of acylcarnitine levels measured in our laboratory - The Febs journal
Manevi Mutluluğun Serotonin Salgılanması Üzerine Etkisi 2019
Foetal umbilical cord brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in pregnancy with gestational diabetes mellitus. J. Obstet Gynaecol. 2022
Covid-19 İle Enfekte Serum Veya Plazmada Analiz Edilen (Crp, Prokalsitonin, Ferritin, D-dimer, Fibrinojen, Ast, Alt, Ldh) Biyokimya Laboratuvar Sonuçlarının Retrospektif Olarak Roc Analizi, Lojistik Regresyon Analizi Ve Diğer İstatistik Testler İle Değerlendirilmesi Turkish Journal of Biochemistry-2022 (Doktora Tezi)

9. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 121

Toplantı Tarihi: 04 Aralık 2020

Karar Sayısı:2020/2931:Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK'in "Covid-19 İle Enfekte Serum veya Plazmada Analiz Edilen (CRP, Prokalsitonin, Ferritin, D-Dimer, Fibrinojen, AST, ALT, LDH) Biyokimya Sonuçlarının Retrospektif Olarak Roc Analizi, Lojistik Regresyon Analizi ve Diğer İstatiki Testler İle Değerlendirilmesi" başlıklı doktora tez çalışması ile ilgili 01.12.2020 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Mustafa Fatih HAYIRLIOĞLU'nun retrospektif doktora tez çalışmasının Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK'in sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma içeriği açısından vaka süreçlerinin birden fazla klinikle bağlantılı olduğu için ilgili bölümlerden onay alınma sorumluluğu sorumlu araştırmacıya aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Mehmet GÜRBİLEK

Yardımcı Araştırmacılar: Mustafa Fatih HAYIRLIOĞLU, Doç. Dr. Metin DOĞAN

ASLI GİBİDİR

04.12.2020

Ömer KÖNDÜ

İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Sekreteri

Ek 2. Sertifika

