T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

SARS-CoV-2'YE BAĞLI GELİŞEN VİRAL PNÖMONİLERDE SEMPTOMLARI OLAN HASTALARIN TANISINDA RT-PCR VE TORAKS BT BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülben ALTAN CANKURTARAN

Ankara, 2021

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

SARS-CoV-2'YE BAĞLI GELİŞEN VİRAL PNÖMONİLERDE SEMPTOMLARI OLAN HASTALARIN TANISINDA RT-PCR VE TORAKS BT BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gülben ALTAN CANKURTARAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ebru ÜNSAL

UZMANLIK TEZİ

Ankara, 2021

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca öğrencisi olma şerefine nail olduğum, bu sürede engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ayşegül KARALEZLİ ve Prof. Dr. Hatice Canan HASANOĞLU'na,

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan ve büyük bir ilgiyle uzmanlık tezimi yürütmeme yardımcı olan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Ebru ÜNSAL'a,

Eğitimime büyük katkıları olan, desteklerini esirgemeyen Göğüs Hastalıkları Kliniği hoca ve uzmanlarına,

Tez çalışmamın yürütülmesinde sağladığı destekler ve güler yüzünden dolayı Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Bedia DİNÇ'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, sevgi ve yardımlarını eksik etmeyen, yıllar içinde ailem gibi olan asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığım, güzel anılar biriktirdiğim, iyi ve kötü günde yanımda olan Göğüs Hastalıkları Servisinde çalışan tüm hemşire ve klinik personeline,

Beni yetiştiren, bugüne gelmemde büyük fedakarlıklar gösteren ve sevgileriyle yaşamımın her anında yanımda olan canım annem, babam ve kardeşime,

Sonsuz anlayışı, huzuru ve sevgisiyle her an yanımda olan, biricik eşim, yol arkadaşım Mahmut CANKURTARAN'a, varlığıyla yüzümü her an gülümseten, mutluluk veren benim canım oğlum Çınar'a en içten duygularımla,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülben Altan Cankurtaran

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **vi**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **viii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Koronavirüsler 3
2.1.1. Koronavirüslerin Sınıflandırılması 3
2.1.2. Koronavirus Genom Yapısı ve Replikasyonu 4
2.1.2.1. Yapısal Olmayan ve Yapısal Proteinlerin Koronavirüs Replikasyonunda Önemi 5
2.1.2.2. İğne (Spike) Proteini 5
2.1.2.3. Membran (M) Proteini 6
2.1.2.4. Nükleokapsid (N) Proteini 8
2.1.2.5. Zarf (E) Proteini 8
2.1.2.6. Hemaglütinin Esteraz (HE) Proteini 8
2.2. Sars-CoV-2 (COVID-19) 9
2.2.1. Epidemiyoloji 9
2.2.2. Enfeksiyon Kaynağı 10
2.2.3. Bulaşma Yolu 11
2.2.4. Bulaştırıcılık, Viral Yük 12
2.2.5. Duyarlı Kişi/Konakçı 13
2.2.6. Dezenfektanlara Duyarlılık 13
2.2.7. COVID-19'un Patogenezi 14
2.2.7.1. Hücre içine girişi 14
2.2.7.2. Koronavirüs enfeksiyonunda antijen sunumu 16
2.2.7.3. Koronavirüse karşı humoral ve hücresel immünite 16
2.2.7.4. Koronavirüs enfeksiyonunda sitokin fırtınası 17
2.2.7.5. Koronavirüsün immün sistemden kaçınması 17

2.3. Klinik Özellikler 17
2.3.1. Laboratuvar Bulguları 19
2.3.2. Radyolojik Bulgular 20
2.3.2.1. Akciğer Grafisi 21
2.3.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 21
2.3.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) Bulguları 22
2.3.2.4. Fleischner Önerileri 25
2.3.2.5. Toraks Ultrasonografi 27
2.3.3. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri 27
2.3.3.1. Moleküler Testler (Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri) 27
2.3.3.2. Serolojik Testler 29
2.3.4. Tedavi 30
2.3.4.1. Ayaktan Tedavi Edilebilecek Olgular 31
2.3.4.2. Hastaneye Yatırılarak İzlenmesi Gereken Olgular 33
2.3.4.3. Venöz Tromboz Proflaksisi 36
2.3.5. Tedavide Kullanılan İlaçlar 36
2.3.5.1. Klorokin / Hidroksiklorokin 36
2.3.5.2. Oseltamivir 38
2.3.5.3. Remdesivir 38
2.3.5.4. Lopinavir / Ritonavir 38
2.3.5.5. Favipiravir 39
2.3.5.6. Tocilizumab 39
2.3.5.7. Kortikosteroidler 40
3.GEREÇ VE YÖNTEM 42
3.1. Çalışma Grubuna Alınma Kriterleri 45
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 46
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi 46
4. BULGULAR 47
4.1. Demografik Bulgular 47
4.2. Eşlik Eden Hastalıklar 47
4.3. Semptomların Dağılımı 48
4.4. PCR, Görüntüleme ve Laboratuvar Sonuçlarına Ait Bulgular 48
4.5. Demografik ve Klinik Bulguların PCR ve BT Gruplarına Göre Dağılımı 50
4.6. Yatış Kararı 53

4.7. Laboratuvar Bulgularının PCR ve BT Gruplarına Göre Dağılımı 54
4.8. BT Bulgularına Göre Semptom ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması..... 57
4.9. COVID-19 Teşhisinde Toraks BT Tanısal Performansı 59
5. TARTIŞMA 61
6. SONUÇ..... 68
7. KAYNAKLAR 69

ÖZET

SARS-CoV-2'ye Bağlı Gelişen Viral Pnömonilerde Semptomları Olan Hastaların Tanısında RT-PCR ve Toraks BT Bulgularının Karşılaştırılması

COVID-19 tanısında altın standart tanı yöntemi boğaz ve burun sürüntüsünden elde edilen ve viral RNA'yı saptayan reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testidir. Semptomatik hastalarda toraks bilgisayarlı tomografi (BT) COVID-19 enfeksiyonunu erken evrede tanımlayabilir. Buzlu cam opasiteleri, multifokal yamalı konsolidasyon ve/veya periferik dağılımlı interstisyel değişiklikler, COVID-19 için tipik toraks BT bulguları olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada semptomatik ve hastaneye yatırılan hastalarda, klinik ve laboratuvar bulguları ile RT-PCR ve toraks BT bulgularının ilişkisini ve toraks BT'nin tanısal performansını araştırmayı amaçladık.

Çalışma pandemi kliniğinde yatan toplam 408 hasta ile yapıldı. Çalışmamıza RT-PCR testi pozitif olup toraks BT bulguları COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olan 176 hasta, RT-PCR testi negatif olup toraks BT bulguları COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olan 181 hasta ve RT-PCR testi pozitif olup toraks BT bulguları normal olarak saptanan 51 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil olan bütün hastalar semptomatik olup COVID-19 tanısı için hastalara rutin olarak RT-PCR testi yapıldı ve toraks BT çekildi.

Araştırma popülasyonu 164 kadın (%40,2) ve 244 erkekten (%59,8) oluştu. Hastaların yaş aralığı 34-86 yıl ve yaş ortalaması 45,2±16,7 yıldı. Eşlik eden hastalık oranı %35,8 (n:146) idi. Semptomların dağılımı sıklıkla öksürük (%65,2), ateş (%40,7), halsizlik (%35,3) ve nefes darlığı (%32,6) olarak belirlendi. Hastaların %55,6'sında (n:227) PCR testi pozitif iken %44,4'ünde (n:181) PCR testi negatifti. Hastaların %87,5'inde (n:357) BT bulgusu saptanırken, %12,5'inde (n:51) BT sonucu normaldi. BT bulgusu olanların %74,3'ünde (n:303) tipik BT bulgusu, %13,2'sinde (n:54) ise atipik BT bulgusu saptandı. PCR testi pozitif olanların %77,5'inde BT bulgusu mevcuttu. Bunların %62,1'inde tipik BT bulguları %15,4'ünde atipik BT bulguları saptandı. PCR testi pozitif olan toplam 227 hastanın 32'sinde (%14,1) ilk PCR sonucu negatif olup, 2. veya 3. PCR sonucunda pozitiflik saptandı. Bu 32 hastanın %65,6'sında (n:21) tipik BT bulguları, % 6,2'sinde (n:2) atipik BT bulguları saptanırken, %28,1'inde ise (n:9) BT bulgusu yoktu

Nefes darlığı tipik BT grubunda (normal BT; %11,8 vs tipik BT; %36,6 vs atipik BT; %29,6 p=0,001), boğaz ağrısı ise normal BT grubunda (normal BT; %41,2 vs tipik BT; %19,8 vs atipik BT; %22,2 p=0,005) diğer gruplardan daha yüksek saptandı. Miyalji (%22,0 vs %13,3; p=0,022), halsizlik (%39,6 vs %29,8; p=0,039) ve baş ağrısı (%18,1 vs %9,4; p=0,013) semptomları PCR testi pozitif saptanan hastalarda, negatiflere kıyasla daha yüksekti. Laboratuvar parametrelerinde CRP düzeyi (10,1 vs 3,5; p<0,001), D-dimer düzeyi (0,4 vs 0,3; p=0,031), ferritin düzeyi (126,9 vs 46,8; p<0,001) ve IL-6 düzeyi (8,9 vs 3,8; p=0,001) BT bulgusu olanlarda BT sonucu normal olanlara kıyasla yüksek saptandı.

Çalışmamızda BT bulgusu olan hastaların yaş ortalaması, BT sonucu normal olan hastalara göre yüksek bulundu (46,6±16,6 vs 35,8±13,8; p<0,001). Erkek cinsiyet (BT bulgusu olan %62,5; BT sonucu normal olan %41,2 p=0,006) ve komorbidite varlığı (BT bulgusu olan %38,1; BT sonucu normal olan %19,6 p=0,012), BT bulguları olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. PCR sonuçları referans olarak alındığında, COVID-19 enfeksiyonunu göstermede toraks BT'nin duyarlılığı %77,6 olarak saptandı.

Sonuç olarak; çalışmamızda toraks BT sonuçları, COVID-19'u tespit etmede anlamlı bulunmuştur. RT-PCR testi tanıda şu an için altın standart tanı aracı olmaya devam etmektedir. Ancak negatif RT-PCR testi olanlarda temas öyküsü, klinik bulgular ve görüntüleme bulguları COVID-19 tanısında birlikte değerlendirilmelidir. Tipik BT bulguları olan hastaların izole edilerek, yanlış tanıdan kaçınmak için RT-PCR testinin tekrarlanması gerekmektedir. Özellikle ileri yaş ve komorbidite varlığında ve mortalitenin yüksek olduğu hastalarda, PCR sonucu negatif bile olsa başvuru anında çekilen toraks BT hastalığın erken teşhisi açısından çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pnömoni, RT-PCR, toraks BT

ABSTRACT

Comparison of RT-PCR and Thorax CT findings in the diagnosis of patients with symptoms in viral pneumonia caused by SARS-CoV-2

The gold standard diagnostic method in the diagnosis of COVID-19 is the reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test, which is obtained from throat and nose swabs and detects viral RNA. In symptomatic patients, thorax computed tomography (CT) can identify COVID-19 infection at an early stage. Ground glass opacities, multifocal patchy consolidation and / or peripherally distributed interstitial changes have been considered typical thorax CT findings for COVID-19. In this study, we aimed to investigate the relationship between clinical and laboratory findings and RT-PCR and thorax CT findings, and the diagnostic performance of thorax CT in symptomatic and hospitalized patients.

The study was conducted with a total of 408 patients hospitalized in the pandemic clinic. There were 176 patients with positive RT-PCR test and thorax CT findings compatible with COVID-19 pneumonia, 181 patients with negative RT-PCR test and thorax CT findings compatible with COVID-19 pneumonia, and 51 patients with RT-PCR test positive and normal thorax CT findings in our study. All patients included in the study were symptomatic, and RT-PCR test and thorax CT were performed routinely for the diagnosis of COVID-19.

The study population consisted of 164 women (40.2%) and 244 men (59.8%). The age range of the patients was 34-86 years and the mean age was 45.2 ± 16.7 years. Concomitant disease rate was 35.8% (n: 146). The distribution of symptoms was determined as cough (65.2%), fever (40.7%), weakness (35.3%) and shortness of breath (32.6%). While the PCR test was positive in 55.6% (n: 227) of the patients, the PCR test was negative in 44.4% (n: 181). While CT findings were detected in 87.5% (n: 357) of the patients, the CT result was normal in 12.5% (n: 51). Typical CT findings were found in 74.3% (n: 303) of those with CT findings, and atypical CT findings were found in 13.2% (n: 54). There were CT findings in 77.5% of those with positive PCR test. Typical CT findings were found in 62.1% of these and atypical CT findings were found in 15.4%. In 32 (14.1%) of 227 patients with

positive PCR test, the first PCR result was negative and positivity was detected in the 2nd or 3rd PCR results. Of these 32 patients, 65.6% (n: 21) had typical CT findings, 6.2% (n: 2) had atypical CT findings, while 28.1% (n: 9) had no CT findings.

Shortness of breath in typical CT group (normal CT; 11.8% vs typical CT; 36.6% vs atypical CT; 29.6% p = 0.001), sore throat in normal CT group (normal CT; 41.2% vs typical CT; 19.8% vs atypical CT; 22.2% p = 0.005) were higher than the other groups. Myalgia (22.0% vs 13.3%; p = 0.022), fatigue (39.6% vs 29.8%; p = 0.039) and headache (18.1% vs 9.4%; p = 0.013) were higher in patients with positive PCR test compared to negative ones. In laboratory parameters, CRP level (10.1 vs 3.5; p <0.001), D-dimer level (0.4 vs 0.3; p = 0.031), ferritin level (126.9 vs 46.8; p < 0.001) and IL-6 level (8.9 vs 3.8; p = 0.001) were found to be higher in patients with CT findings compared to those with normal CT results.

In our study, the mean age of patients with CT findings was higher than patients with normal CT results (46.6 ± 16.6 vs 35.8 ± 13.8; p <0.001). Male gender (62.5% with CT finding; 41.2% with normal CT findings, p = 0.006) and the presence of comorbidity (38.1% with CT findings; 19.6% with normal CT results, p = 0.012) were significantly higher in patients with CT findings. When the PCR results were taken as a reference, the sensitivity of thorax CT in demonstrating COVID-19 infection was 77.6%.

As a result; in our study, thorax CT results were found to be significant in detecting COVID-19, whereas RT-PCR test continues to be the gold standard diagnostic tool in diagnosis for now. However, contact history, clinical findings and imaging findings should be evaluated together in the diagnosis of COVID-19 in patients with negative RT-PCR test. Patients with typical CT findings should be isolated and the RT-PCR test should be repeated to avoid misdiagnosis. Especially, in patients with high mortality in the presence of advanced age and comorbidity, even if the PCR result is negative, thorax CT performed at the time of admission is very important for the early diagnosis of the disease.

Keywords: COVID-19, pneumonia, RT-PCR, thorax CT

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	: Aminoasit
ACE2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BCO	: Buzlu cam opasiteleri
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CoV	: Koronavirüs
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı-19
CrCl	: Kreatinin Klirensi
CRP	: C Reaktif Protein
DMAH	: Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin
dNTP	: Deoksiribo Trifosfat
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dsRNA	: Çift Sarmallı RNA
EAA	: Eğri Altındaki Alan
EKG:	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
GN	: Gerçek Negatif
GP	: Gerçek Pozitif
HCoV-229E	: İnsan Koronavirüsü 229E
HCoV-HKU-1	: İnsan Koronavirüsü HKU-1
HCoV-NL63	: İnsan Koronavirüsü NL63
HCoV-OC43	: İnsan Koronavirüsü OC43
HE	: Hemaglütinin Esteraz
HIV	: Human Immunodeficiency Virus İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü

IFN	: İnterferon
IgG	: İmmunglobulin G
IgM	: İmmunglobulin M
IL	: İnterlökin
kDa	: Kilodalton
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
mRNA	: Mesajcı RNA
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NPD	: Negatif Prediktif Değeri
Nsps	: Yapısal Olmayan Proteinler
PAAC	: Posterior-Anterior Akciğer Grafisi
PCT:	: Prokalsitonin
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
RBB	: Reseptöre Bağlanan Bölge
RdRp	: RNA'ya Bağlı RNA Polimeraz
RNA	: Ribo Nükleik Asit
RNP	: Ribonükleoprotein
RT-PCR	: Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu
SARS-CoV	: Sars Koronavirüs
SARS-CoV-2	: Sars Koronavirüs-2
SH	: Standart Hata
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
VTM	: Viral Tansport Medium
YN	: Yanlış Negatif
YP	: Yanlış Pozitif

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Coronaviridae taksonomisinin şematik gösterimi 4

Şekil 2. Koronavirüsün şematik yapısı 5

Şekil 3. Yeni Koronavirus (betacoronavirus) elektron mikroskobu görüntüsü 6

Şekil4. SARS-CoV hayat döngüsü 15

Şekil 5. Antikor düzeyleri ile hastalık seyri arasındaki ilişki 30

Şekil 6. RT-PCR analizi sonucu pozitif saptanan hastaların grafiği..... 44

Şekil 7. RT-PCR analizi sonucu negatif saptanan hastaların grafiği 45

Şekil 8. Covid-19 hastalarında eşlik eden ek hastalıkların dağılımı..... 48

Şekil 9. Covid-19 hastalarında semptomların dağılımı..... 48

Şekil 10. PCR ve BT sonuçlarına göre semptomların dağılımı 53

Şekil 11. Hastaların yatış kararına ait bulguların dağılımı 54

Şekil 12. PCR ve BT gruplarına göre ferritin düzeyinin dağılımı 56

Şekil 13. PCR ve BT gruplarına göre IL-6 düzeyinin dağılımı 56

Şekil 14. PCR ve BT gruplarına göre CRP düzeyinin dağılımı..... 57

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. İnsanı enfekte ettiği bilinen Koronavirüs ailesi üyeleri 4
Tablo 2. Yapısal Olmayan Ve Yapısal Proteinlerin İşlevleri 7
Tablo 3. COVID-19'un benzer diğer virüs enfeksiyonları ile karşılaştırılması 10
Tablo 4. Koronavirüslere etkili dezenfektanlar ve konsantrasyonları 13
Tablo 5. Şiddetli COVID-19 hastalarında kanda çalışılan laboratuvar testlerinde gözlenen değişimler ve klinik önemleri 20
Tablo 6. COVID-19 pnömonisine ait tipik ve atipik toraks BT bulguları 24
Tablo 7. COVID-19'da Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ve Raporlama Önerileri 26
Tablo 8. Ayaktan izlenecek asemptomatik kesin COVID-19 olgularında ve komplike olmayan veya hafif pnömonisi olan olası/kesin COVID-19 olgularında tedavi önerileri 32
Tablo 9. Yatış endikasyonu olan COVID-19 olgularında tedavi önerileri 35
Tablo 10. Demografik ve klinik bulguların dağılımı 47
Tablo 11. PCR testi, görüntüleme ve laboratuvar sonuçlarına ait bulgular 49
Tablo 12. PCR ve BT sonuçlarına göre görüntüleme ve yatış kararlarının dağılımı 50
Tablo 13. Demografik ve klinik bulguların PCR ve BT sonuçlarına göre dağılımı .. 51
Tablo 14. Laboratuvar bulgularının PCR ve BT sonuçlarına göre dağılımı 55
Tablo 15. BT bulgularına göre semptomların karşılaştırılması 58
Tablo 16. BT bulgularına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 59
Tablo 17. COVID-19 teşhisinde toraks BT'nin tanısal performansı 60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler (CoV), tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA (ribo nükleik asit) virüsleridir. Soğuk algınlığı gibi toplumda sık görülen enfeksiyonlardan, ağır solunum yetmezliği, MERS-CoV (Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü), SARS (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu) gibi daha ciddi hastalıklara neden olabilen büyük bir virüs ailesidir. Koronavirüslerin insandan insana kolaylıkla bulaşabilen çeşitli alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-KU1) bulunmaktadır. Bu alt türler genellikle soğuk algınlığına sebep olur. Bunun dışında hayvanlarda tespit edilen ve hayvanlardan insanlara geçerek ağır hastalık tablolarına neden olan alt tiplerin de olduğu bilinmektedir. 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmış ve hastalığın adı COVID-19 olarak kabul edilmiştir. Virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Vakalarda ateş, öksürük, nefes darlığı, kas ağrısı, boğaz ağrısı ve radyolojik olarak akciğerde bilateral pnömonik infiltrasyon ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir (1).

SARS-CoV-2 virüsünün kesin tanısı için boğaz ve burun sürüntüsünden elde edilen nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) kullanılmaktadır. Reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi bir NAAT testi ile virus RNA'sı saptanmaktadır. Bir veya daha fazla negatif sonuç ile COVID-19 virus enfeksiyonu olasılığı dışlanamaz (2). Literatürde, RT-PCR'ın yalancı negatifliğinin semptom süresi ve sürüntünün alındığı yer ile değişkenlik gösterdiğine dair veriler mevcuttur (3). RT-PCR, COVİD-19 enfeksiyonunun kesin tanısını koymak için referans standart test olarak kabul edilmekle birlikte (4), hastalığın erken evresinde RT-PCR testinin yüksek yanlış negatiflik oranı (5) ve kullanılamaması enfekte hastaların hızlı teşhisini kısıtlamaktadır (6).

COVID-19 hastalarında bilgisayarlı tomografi gibi radyolojik tetkikler tanı testi olmamasına rağmen tanıda ve ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir (2). Toraks BT erken evrede COVID-19 enfeksiyonunu tanımlayabilir (7,8). Toraks BT'de buzlu

cam opasiteleri, multifokal yamalı konsolidasyon ve/ veya periferik dağılımlı interstisyel değişiklikler COVID-19 için tipik kabul edilmiştir. COVID-19 tanısında toraks BT'nin sensitivitesi özellikle seri çekilen BT görüntüleri ile birlikte değerlendirildiğinde oldukça yüksektir ve RT-PCR testi negatif olan hastaların %93'ünü daha erken yakalama şansı sağlar. Negatif RT-PCR testi olanlarda temas öyküsü, klinik bulgular ve görüntüleme bulguları COVID-19 tanısında daha sensitif kabul edilmelidir (6). Tipik BT bulguları olan hastaların izole edilmesi ve yanlış tanıdan kaçınmak için RT-PCR testinin tekrarlanması gerekmektedir (9).

Bu çalışmada COVID-19'a bağlı gelişen viral pnömonilerin başvuru semptomları ile nazofaringeal sürüntüden elde edilen RT-PCR ve toraks BT bulgularının ilişkisini ve tanısal performansını araştırmayı amaçladık.

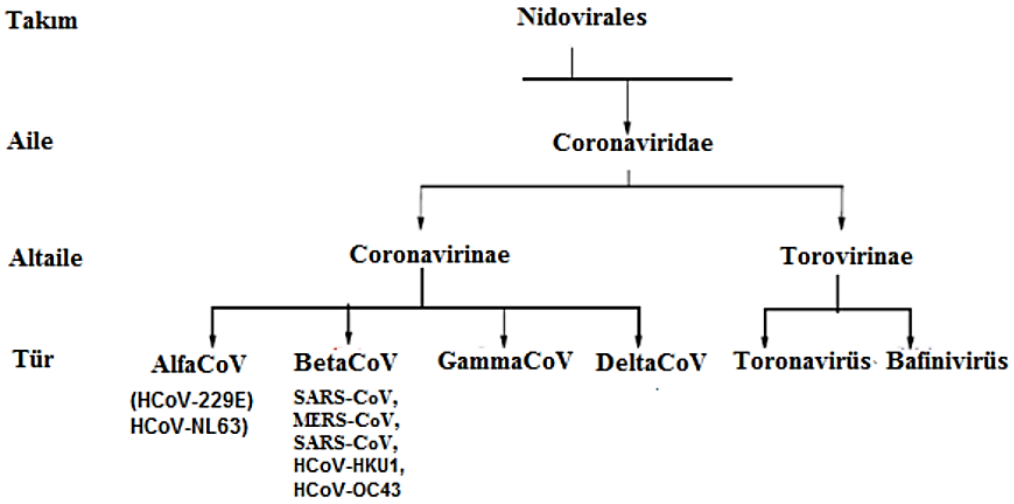
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler, 26-32 kb arasında değişen büyük genomlara sahip, zarflı ve pozitif zincirli RNA virüsleridir (10). Virüs, insanda hastalık yapmasının yanı sıra sığır, domuz, at, hindi, kedi, köpek, sıçan ve fare gibi pek çok hayvanı da enfekte edebilmektedir. Bu aileye ait pekçok virüs, yaklaşık olarak 50 yıldır bilinmekte ve yaygın olarak bulunmaktadır. Geçtiğimiz yıllara kadar soğuk algınlığının en sık nedenleri arasında yer almaktaydı. Ancak 2002-2003 yılında Ciddi Akut Solunum Sendromu (SARS) tablosu ile yeni bir koronavirüsün hayatımıza girmesi ile etken daha iyi anlaşılır hale geldi. Virüsün sadece soğuk algınlığına değil daha ciddi tablolara da yol açtığı görüldü. 2002-2003 yılında SARS ve 2012 yılında Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)'nun da görülmesiyle birlikte yeni çıkan koronavirüslerin, hayvandan insana ve insandan insana geçme olasılığı da ortaya çıkmış oldu (11).

2.1.1. Koronavirüslerin Sınıflandırılması

Koronaviruslar, *Nidovirales* takımı, *Coronaviridae* ailesi, *Orthocoronavirinae* alt ailesi içinde yer alırlar. *Orthocoronovirinaea* alt ailesi dört cins ve bu cinslerin altında da çok sayıda alt cins şeklinde sınıflandırılmaktadır: *Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Gamakoronavirüs* ve *Deltakoronavirüs* cinsleri. Hem alfa hem de betakoronavirüs cinslerinin insanları enfekte ettiği bilinmektedir. İnsanı enfekte ettiği bilinen koronavirüs ailesi üyeleri Tablo 1'de listelenmiştir. Hastalığın etkeni olan SARS-CoV-2, koronavirus ailesinin tipik özelliklerine sahiptir ve Betacoronavirus 2b soyunda yer almaktadır (Şekil 1). 2019-nCoV filogenetik analizinde virüs; betakoronavirüsler ile benzer genoma sahiptir. Betakoronavirüsler de 5 altcinse ve 3 kabileye bölünmekte olup, 2019-nCoV Sarbechovirüs alt cinsi ve kabile 2 içerisinde yer almaktadır (12).



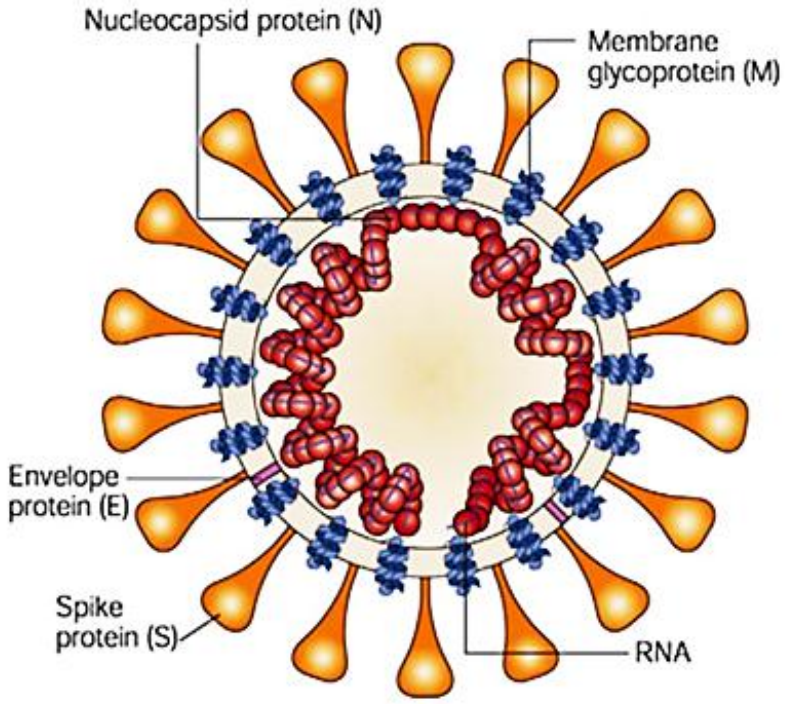
Şekil 1. Coronaviridae taksonomisinin şematik gösterimi (Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesine göre)

Tablo 1. İnsanı enfekte ettiği bilinen Koronavirüs ailesi üyeleri

Virüs	**Cins**
Human coronavirüs 229E (HCoV-229E)	*Alfakoronavirüs*
Human coronavirüs OC43 (HCoV-OC43)	*Betakoronavirüs*
Human coronavirüs NL63 (HCoV-NL63)	*Alfakoronavirüs*
Human coronavirüs HKU1	*Betakoronavirüs*
SARS-CoV	*Betakoronavirüs*
MERS-CoV	*Betakoronavirüs*
SARS-CoV2	*Betakoronavirüs*

2.1.2. Koronavirus Genom Yapısı ve Replikasyonu

Koronavirüs ailesi tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Koronavirüsler en büyük pozitif polariteli RNA genomuna sahip virüs ailesidir. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Genomun büyük olması, virüsün replikasyon sırasında konak hücreye daha az bağımlı olmasına yol açmaktadır. Virüs, pozitif polariteli olduğu için genom, direkt olarak kalıp olarak kullanılır ve çeşitli yapısal ve yapısal olmayan proteinler kodlanır. Replikasyonu solunum sistemi ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşir. Yüzeylerinde çubuksu uzantıları vardır. Bu çıkıntılara Latince'de "taç" anlamına gelen "corona" isminden dolayı virüse *Coronavirus* (taçlı virüs) ismi verilmiştir (12). Koronavirüsün şematik yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Koronavirüsün şematik yapısı (13)

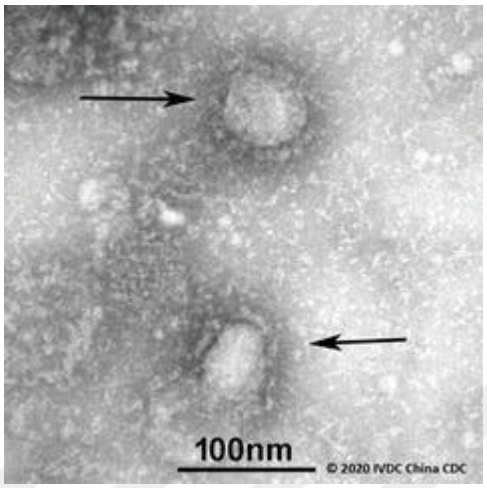
2.1.2.1. Yapısal Olmayan ve Yapısal Proteinlerin Koronavirüs Replikasyonunda Önemi

Yapısal olmayan proteinlerin çoğunun viral replikasyondaki görevi tanımlanmış olmakla birlikte bazılarının görevi hala net olarak açıklanamamıştır. Koronavirüslerin genomlarında 4 tane yapısal protein bulunmaktadır (14,15). Bu 4 yapısal protein; iğne (S), zarf (E), zar (M) glikoproteinleri ve nükleokapsid (N) proteinidir (14,15). Koronavirüslerin bu dört yapısal proteinini kodlayan genler koronavirüs cinsi arasında ortaktır (16,17). Dört yapısal protein, koronavirüs enfeksiyon patogenezinde ve ilaç geliştirilmesi için hedef olabilmeleri açısından önemli yere sahiptir. Yapısal olmayan ve yapısal proteinlerin işlevleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

2.1.2.2. İğne (Spike) Proteini

S glikoproteini viral zarfın üzerinde çıkıntılar şeklinde olup koronavirüslerin hücresel reseptörlere bağlanması, viral ve konak hücre zarının kaynaşmasını sağlayan büyük bir transmembran proteinidir (18). S glikoproteini, virion yüzeyinde

trimerler (üçlü) halinde bir araya gelerek, virüs parçacıklarının güneşe benzer ("corona or crown-like appearance") şekilde görünmelerini sağlarlar (19). Yeni koronavirusün (betacoronavirus) elektron mikroskobu görüntüsü Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3. Yeni Koronavirus (betacoronavirus) elektron mikroskobu görüntüsü (20)

S glikoproteini, bir N-terminal (S1) ve bir C-terminal (S2) olmak üzere iki tane alt üniteden oluşmaktadır. S1 alt ünitesi bir reseptör bağlanma bölgesi içermektedir ve koronavirüs parçacıklarının reseptöre tutunmasından sorumludur (21). S2 alt ünitesi konak hücre içine girişten sorumludur (21). Bu nedenle, membran kaynaşmasına aracılık etmektedir. S proteinleri C-terminal bölgeleri aracılığıyla virion zarına bağlanmakta ve aynı zamanda M proteinleriyle de etkileşim kurmaktadırlar (22). 2019-nCoV'ün S2 proteini yarasa-SL-CoVZC45 ve yarasa-SLCoVZXC21 ile %93 oranında benzerlik göstermektedir. S1 proteininde ise bu benzerlik yaklaşık olarak %68 oranındadır. 2019-nCoV ve SARS-CoV, farklı kabileler içerisinde yer almasına rağmen, her iki virüs de S1 proteini içerisinde 50 adet korunmuş proteine sahiptir. Bu sonuç; yeni koronavirüsün de SARS-CoV'da olduğu gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) reseptör olarak kullanabileceğini düşündürmektedir (11).

2.1.2.3. Membran (M) Proteini

Koronavirüs membran (M) proteini virüs parçacıkları üzerinde en çok bulunan, yapısal proteindir (17). Üç adet transmembran bölümü vardır ve viriyonları (Viriyon=tam virus partikülü) şekillendirir, membran kavsini arttırır ve nükleokapsite

bağlanır. Yapılan çalışmalarda koronavirüslerin çoğunda M ve N proteinlerinin etkileşim halinde olduğu gösterilmiştir. Nükleokapsit proteininin stabilizasyonunu sağlar. Böylece nükleokapsit-RNA kompleksinin oluşumu ve devamını sağlar. Viral hücre içi dengesinin sağlanmasında önemli rol oynar. Konak hücrenin virüs tarafından duyarlı hale gelmesinde bu protein önemlidir (11).

Tablo 2. Yapısal Olmayan Ve Yapısal Proteinlerin İşlevleri (11)

Yapısal Olmayan Protein (nonstructural protein-nsp)	**Görevi**
nsp1	Hücresel mRNA degredasyonu, IFN sinyalinin inhibisyonu
nsp2	Bilinmiyor
nsp3	Konağın doğal bağışıklık sisteminin baskılanması, sitokin ekspresyonun artışı
nsp4	Membranda vezikül oluşumu
nsp5	IFN sinyalizasyonunun inhibisyonu
nsp6	Otofagozom büyümesinin sınırlanması
nsp7	nsp8 ve nsp12 ile kofaktör
nsp8	nsp7 ve nsp12 ile kofaktör
nsp9	Dimerizasyon ve RNA bağlanması
nsp10	nsp14 ve nsp16 için destek proteini
nsp11	Bilinmiyor
nsp12	RNA bağımlı RNA polimeraz
nsp13	RNA helikaz, 5'trifosfataz
nsp14	Ekzoribonükleaz, N7metiltransferaz
nsp15	Endoribonükleaz
nsp16	2'-O-MTase; MDA5 tanımasından kaçmak, Doğal bağışıklığın olumsuz yönde etkilenmesi
Yapısal Protein	
S proteini	Konak hücrede reseptöre bağlanma Membran füzyonu Konak hücre tropizminin belirlenmesi ACE2 reseptörüne bağlanması
M proteini	Viriyonun şekillenmesi Virüs salınımı Nükleokapsit proteininin stabilizasyonu Nükleopkapsit-RNA kompleksi oluşumu ve devamının sağlanması IFN-beta yolağının aktivasyonu
E proteini	Viral parçaların biraraya getirilmesi Virüs salınımı
N proteini	Viriyonun şekillenmesi Virüs salınımı IFN antagonisti
Hemaglütinin Esteraz proteini	Sialik asit içeren reseptörlere tutunma

2.1.2.4. Nükleokapsid (N) Proteini

M proteini ile birlikte virüs oluşumu ve salınımında çok önemli rolü olan zarf proteinleridir. Viral RNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynar (11). Nükleokapsid proteini, virionların oluşumu sırasında genomik RNA'ya bağlanarak helikal ribonükleoprotein (RNP) yapısının oluşumunu sağlar (21). SARS-CoV'un N proteini 46-kDa'dır ve koronavirüs ailesinin diğer üyeleri ile benzerlik gösterir (23). N proteini, coronavirüs enfeksiyonu sırasında büyük oranda ifade edilmektedir. N proteini, büyük ölçüde immünojeniktir ve N proteinine karşı gelişen antikorlar, SARS hastalarında saptanmıştır (23).

2.1.2.5. Zarf (E) Proteini

Zarf proteinleri, virüs parçacıklarının zarfını oluşturan ana proteindir (23,24). 76 ile 109 aminoasit uzunluğunda olan küçük proteinlerdir (25). Viral parçaların bir araya getirilmesi, virüs salınımı ve patogenezde rol oynar. Patogenezdeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte E proteinlerinin oligomerizasyonuna ve iyon kanalı oluşumuna sebep olur. Bu protein, hücre içerisinde diğer proteinlerle etkileşerek protein aktivasyonu yapar. E proteini, virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında rol oynayan önemli bir virülans faktörüdür. Virüste E proteini yoksa konakta viral yükün daha düşük olduğu tespit edilmiştir (11).

2.1.2.6. Hemaglütinin Esteraz (HE) Proteini

Bazı koronavirüsler genomlarında S, M, E ve N proteinlerinden farklı olarak beşinci bir yapısal protein olan hemaglutinin esteraz (HE) proteinini kodlamaktadırlar (26-28). HE proteini 65 kDa büyüklüğünde bir transmembran proteinidir (26-28). Daha spesifik olarak beta koronavirüslerde bulunan bir proteindir (11). HE proteini virüsün sialik asit resptörüne bağlanmasını sağlamakta ve bu şekilde virüsün konak hücreyi enfekte etmesini ve yayılmasını kolaylaştırmaktadır (26-28).

2.2. Sars-CoV-2 (COVID-19)

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), yeni ortaya çıkan koronavirüsün sebep olduğu enfeksiyon hastalığıdır. "CO" ve "VI" koronavirüsten (İngilizce Coronavirus), "D" harfi İngilizce'de hastalık anlamına gelen "disease" kelimesinden, 19 ise vakaların görülmeye başladığı yıl olan 2019 yılından köken almaktadır.

2.2.1. Epidemiyoloji

31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının görüldüğü bildirildi (29). Hastalık etkeninin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olduğu, 7 Ocak 2020'de tanımlandı. Hastalığın enfeksiyon kaynağı henüz netlik kazanmamıştır. Wuhan'da yapılan ilk epide-miyolojik araştırmalara göre, salgının başlangıcında hastaların çoğunun deniz ürünleri ve canlı hayvan satan bir pazarda çalışma veya ziyaret etme öyküsüne sahip olmaları nedeniyle, hastalığın hayvanlarla ilişkisi olduğu düşünülmüştür. Eldeki veriler, Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarında yasadışı olarak satılan vahşi hayvanları işaret etmiştir (30).

Hastalığın adı daha sonra *coronavirus disease-19* (COVID-19) olarak, etkeni de SARS CoV'a yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirildi (31). Vakalarda ateş, nefes darlığı ve radyolojik olarak bilateral akciğer pnömonik infiltrasyonu ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. DSÖ raporuna göre ölüm vakaları genellikle ileri yaştaki yada eşlik eden sistemik hastalığı (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immunsüpresif durumlar) olan bireyler olmuştur (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 30 Ocak 2020'de COVID-19 salgınını "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak ilan etmiş (32), ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle de 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır (33).

Coronavirüslerin neden olduğu son iki viral pnömoni salgını, şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome = SARS) ve Orta Doğu

Solunum Sendromudur (Middle East Respiratory Syndrome =MERS). 2002 yılında, SARS-CoV'un patlak vermesi ilk olarak Çin'de bildirilmiş ve daha sonra dünya çapında hızla yayılarak % 11 ile yüzlerce ölümle sonuçlanmıştır (34,35). 2012 yılında, MERSCoV ilk olarak Suudi Arabistan'da ortaya çıkmış ve daha sonra (%37 fatalite) diğer ülkelere yayılmıştır (36,37). COVID-19 hastalığına neden olan SARS CoV-2 de coronavirüs ailesinden olup ciddi solunum yetmezliği oluşturan zarflı bir RNA virüsüdür. Önceki coronavirusların ölüm oranları daha yüksektir, yeni karşılaştığımız coronavirusun ölüm oranı ise % 3-4 olarak tahmin edilmektedir (38). COVID-19'un benzer klinik tablo gösteren viral enfeksiyonlarla epidemiyolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir (39).

Tablo 3. COVID-19'un benzer diğer virüs enfeksiyonları ile karşılaştırılması (kaynak 39'dan uyarlanmıştır.)

Hastalık	Grip	MERS	SARS	COVID-19
Patojen	İnfluenza	MERS-CoV	SARS-CoV	SARS-CoV-2
İnkübasyon süresi	1-4 gün	6 gün	2-7 gün	4-14 gün
Fatalite hızı	% 0.05-0.1	% 34.4	% 9.6-11	% 3.4
Hastaneye yatış oranı	% 2	Çoğu vaka	Çoğu vaka	% 19
Bulaştırıcılık yüzdesi	% 10-20	% 4-13	% 10-60	% 30-40
Yıllık hasta	1 milyar	420	8098 (2003 yılında)	Bilinmiyor

2.2.2. Enfeksiyon Kaynağı

Hastalığın etkeni olan SARS-CoV-2, koronavirus ailesinin tipik özelliklerine sahiptir ve Betacoronavirus 2b soyunda yer almaktadır. SARS-CoV-2'nin rezervuarı hala araştırılmaktadır. COVID-19 için mevcut tüm kanıtlar, SARS-CoV-2'nin zoonotik bir kaynağı olduğunu düşündürmektedir. Henüz netlik kazanmamakla birlikte eldeki veriler, Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarında satılan vahşi hayvanları işaret etmektedir. İnsandan insana bulaş özelliği kazanması nedeniyle COVID-19'da kaynak semptomatik/asemptomatik COVID-19 pozitif kişilerdir (40).

2.2.3. Bulaşma Yolu

Salgının başlangıcında yapılan araştırmalara göre ilk hastaların, Wuhan'da deniz ürünleri satan bir pazarda çalıştığını ya da ziyaret ettiğini gösterilmiştir. İlk önce yılanlardan kaynaklandığı düşünülmüş, daha sonraki çalışmalar ise yarasalarla ilgisi olduğunu göstermiştir. İlk olguların ardından bulaşma insandan insana doğrudan temas yoluyla olmuştur. Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Enfeksiyonu olan bir kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum salgılarında bulunan virüs, mukozayla doğrudan temas ederse başka bir kişiye bulaşabilir. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile de bulaşmaktadır. Damlacıkların yaklaşık iki metre mesafeye kadar ulaşabildiği tahmin edilmektedir (40,41,42).

Koronavirüsler genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Ortamın nem ve sıcaklığı, dışarı atıldığı organik maddenin miktarı, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi faktörlere göre değişen bir dayanma süresi söz konusudur. Genel olarak cansız yüzeylerde birkaç saat içerisinde aktivitesini kaybettiği kabul edilmektedir. Cansız yüzeylerdeki aktivite süresi yorumlanırken, bulaşta sadece virüsün aktivitesinin devam etmesi değil, temasın süresinin de önemli olduğu unutulmamalıdır (40).

Singapur'da yapılan bir çalışmada, semptomatik hafif COVID-19'lu bir hastanın izolasyon odasında neredeyse tüm yüzeylerde (kollar, ışık anahtarları, yatak ve korkuluklar, iç kapılar, pencereler, klozet, lavabo) viral RNA tespit edilmiştir. Diğer koronavirüslerle ilgili verilere dayanarak, yüzeyler üzerinde viral kalıcılığın süresi de ortamın sıcaklığına, nemine ve bulaşın miktarına bağlı olarak değişmektedir (43).

Transplasental geçiş ile ilgili bilgiler yetersizdir. Üçüncü trimestrda koronavirüs ile enfekte olan gebeler üzerinde yapılan bir çalışmada, anneden çocuğa bulaşma olduğuna dair kanıt bulunmamıştır (44).

SARS-CoV-2 RNA'sı hastaların kan ve dışkı örneklerinde tespit edilmiştir (45-47). Virus dışkıda özellikle hastalığın ikinci haftasından sonra pozitif bulunsa da, fekal-oral bulaşmanın enfeksiyonun yayılmasında önemli bir rolü olduğu gösterilememiştir (48). Virus kan ve idrarda seyrek olarak pozitif bulunmaktadır. Bu yüzden virusun kan bankacılığı açısından bir güvenlik sorunu oluşturmadığı kabul edilmektedir. Bunun dışında süt, vajinal sürüntü ve sperm örneklerinde de virus saptanmamıştır.(40)

Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilebildiğinden bu kişiler de bulaştırıcı olabilmektedir. Bulaşma, taşıyıcı kişiyle temasın şekline ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve taşıyıcıya ait solunum sekresyonlarındaki virüs miktarı gibi bireysel faktörlere göre değişir (41).

2.2.4. Bulaştırıcılık, Viral Yük

COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemektedir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir. Bulaşmada virüs yükü üzerinde durulmaktadır. Semptomatik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, semptom başladıktan hemen sonra hastalarda viral yükün artığı tespit edilmiştir. Viral yükün burunda boğazdakinden daha yüksek olabileceği de vurgulanmıştır (49). Boğaz sürüntülerinde semptomların ortaya çıkış döneminde viral yük zirveye ulaşmakta, ilk 7 gün içerisinde hızla düşmekle birlikte ikinci haftanın sonrasına da uzayabilmektedir (1). Asemptomatik hastada viral yükün semptomatik hastalara benzer oranda görülmesi çok nadirdir (49). Posterior farinksten alınan sürüntü örneklerinde de virüs, semptomların ortaya çıkış döneminde en yüksek düzeylerde saptanmaktadır. Hafif vakalarda viral temizlenme genellikle ilk 10 gün içerisinde gerçekleşirken, daha ağır vakalarda uzamakta; nazofarengeal sürüntü ve dışkı örneklerinde (genellikle daha uzun süreler) bir aydan uzun süre tespit edilebilmektedir. Zaman zaman ardışık iki solunum yolu örneğinde viral RNA negatif saptanmış olduğu halde daha sonra tekrar pozitifleşmektedir. Bu tarz pozitifliklerin reaktivasyon/reinfeksiyonlardan çok yöntemsel nedenlerden kaynaklı olduğu kabul edilmektedir (1). Yaşlılarda viral yük daha fazladır. Viral yük hastalık şiddeti ve prognozu açısından önemli bir belirteçtir. Viral yükün, ağır olgularda hafif olgulardan 60 kat fazla olduğu gösterilmiştir (1).

2.2.5. Duyarlı Kişi/Konakçı

COVID-19'a toplumun tümü duyarlıdır. Sağlık çalışanları etkenle karşılaşma yönünden en riskli meslek grubudur. Erkekler, 50 yaşın üstünde olan kişiler, komorbiditesi (hipertansiyon, kalp hastalığı, diyabetes mellitus, malignite, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, immün yetmezlik durumları vb.) olan kişiler, mevsimlik tarım işçileri ile bakım ve rehabilitasyon merkezleri, okullar, kışlalar, ceza ve göçmen kamplarında yaşayanlar COVID-19 açısından hassas gruplardır (1). Komorbiditelerin meta-analizinin yapıldığı bir çalışmada hastaların yaklaşık % 17'sinde hipertansiyon, % 8'inde diyabet, % 5'inde kardiyovasküler hastalıklar ve % 2'sinde solunum sistemi hastalığının olduğu gösterilmiştir (50). Enfeksiyon spektrumu geniş olup, asemptomatik olgulardan, ağır solunum ve organ yetmezliğine kadar gidebilmektedir. Şiddetli hastalığın, ileri yaş ve komorbiditesi olan hastalarda daha sık olduğu görülmüştür (1,30,51). Çocuklarda semptomatik enfeksiyon nispeten nadir görülür; ciddi vakalar bildirilmesine rağmen, genellikle klinik hafif seyirlidir.

2.2.6. Dezenfektanlara Duyarlılık

Koronaviruslar genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Ortamın nem ve sıcaklığına, dışarı atıldığı organik maddenin miktarı, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi faktörlere göre değişen bir dayanma süresi söz konusudur (40). Koronavirüslere etkili olduğu bilinen dezenfektanlar ve konsantrasyonları Tablo 4'de özetlenmiştir.

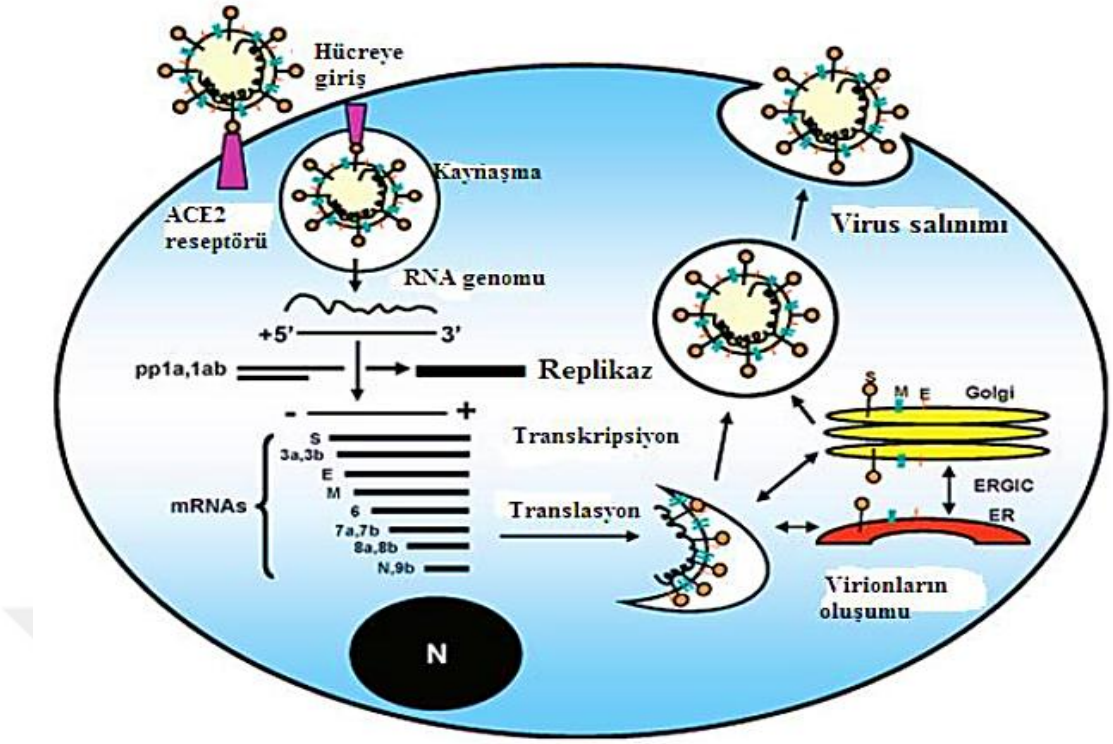
Tablo 4. Koronavirüslere etkili dezenfektanlar ve konsantrasyonları

Dezenfektan	Konsantrasyon
Etanol	% 70
Formaldehit	% 0.7
Glutaraldehit	% 2
Sodyum Hipoklorit	% 0.05-1
Povidon iyot	% 10
İzopropil alkol	% 50
Benzalkolyum klorid	% 0,05

2.2.7. COVID-19'un Patogenezi

2.2.7.1. Hücre içine girişi

Koronavirüs RNA'sının replikasyonu ve transkripsiyonu konak hücrenin sitoplazmasında meydana gelmektedir (14). Koronavirüsler dış yüzeydeki spike (S) protein aracılığı ile konakçı hücrelere bağlanır ve hücre içine girerler (14,52). Virüsün yaşam siklusu S proteininin konakçı hücre yüzeyindeki *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) reseptörüne bağlanması ile başlar. Spike proteinin S1 alt ünitesi konak hücre resptörüne bağlandığı zaman, konak hücre zarı ile kaynaşmanın sağlanabilmesi için spike proteini bir seri yapısal değişime uğramaktadır (14). S proteininin yapısındaki bu değişim virüsün hücreye füzyonunu ve kılıfını çıkarmasını kolaylaştırır. Konak hücre içerisine girdikleri zaman viral genomik RNA sitoplazmaya salınır (14). Sonraki adımlar, RNA'nın viral replikaz poliproteinlere translasyonu ve viral proteinazlarla küçük parçalara bölünmesidir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile aralıksız transkripsiyonun sonucu olarak bir dizi mRNA üretilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşir. Viral proteinler ve RNA genomu endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği içindeki virionlar içinde birleşir ve hücre dışına serbest bırakılır (53). SARS-CoV hayat döngüsü Şekil 4'de gösterilmiştir (54).



Şekil4. SARS-CoV hayat döngüsü. Coronavirüsün hayat döngüsü, virüsün spike proteinin konak hücre reseptörüne bağlanması ile başlamaktadır. Virionlar hücre içerisine girdikleri zaman genomik RNA bırakılmaktadır. Genomik RNA mesajcı RNA gibi davranarak ribozomlar tarafından translasyona uğrar ve virüsün poliproteinleri üretilir. Bu poliproteinler, coronavirüslerin yapısal olmayan proteinlerini (nsps) üretmek amacı ile virüs tarafından kodlanan proteazlar yardımıyla işlenir. Yapısal olmayan proteinler replikasyon-transkripsiyon komplekslerini oluşturarak virüsün genomik RNA'larının sentezini sağlar. Yeni sentezlenen viral genomik RNA ve yapısal proteinler endoplazmik retikulum golgi ara kompartmanında bir araya getirilirler. Virionlar hücrenin genel salınım yolağı aracılığıyla hücreden ayrılırlar (14,22,23).

SARS-CoV enfeksiyonuna bağlı ölümlerin bilinen en yaygın sebebi solunum yetmezliğidir (55). Virüsün konak hücrelere tutanmasını sağlayan ACE2 reseptörü akciğer ve gastrointestinal sistem dokularında tespit edilmiştir (56,57). Akut akciğer hasarında ACE2 nin koruyucu rolü vardır (58,59). Bu sebeple SARS-CoV ünün ACE2 reseptörüne bağlanması ile ACE2 geninin ifadesini baskıladığı ve ACE2 nin koruyucu rolünü ortadan kaldırdığı varsayılmaktadır (58,59). SARS-CoV ile enfekte hastalarda direk akciğer hasarı alveol, bronş epitel hücreleri ve makrofajların viral yıkımı sayesinde görülmektedir (60,61). Dolaylı yoldan akciğer hasarı ise üretilen immün aracılar ile gözlenmektedir (60,61). Ayrıca yapılan otopsilerde akciğer, bağırsak, böbrek ve beyinde yüksek virüs yoğunluğu gözlenmiştir (62).

SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile aynı reseptörü yani anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'yi kullandığı doğrulanmıştır. Hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2, ACE2'ye spike proteinlerinin reseptöre bağlanan bölgesi (RBB) aracılığı ile tutunarak membran füzyonunu başlatırlar ve böylece insan hücrelerine girerler. RBB'deki altı adet önemli aminoasit (AA) rezidüsünün beşi, SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'da farklı olarak bulunmuştur. Bu bölgenin üç boyutlu olarak yapısı incelendiğinde SARS-CoV-2'nin çıkıntısının ACE2'ye bağlanma eğiliminin SARS-CoV'dan daha yüksek olduğu görülmüştür (63-66). Yapılan bir analizde SARS-CoV-2'nin, ACE2 reseptörüne SARS-CoV'dan 10 kat daha yüksek afiniteyle bağlandığı gösterilmiştir. Ancak viral enfeksiyona yol açmak için gerekli eşik değerinin de daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (67).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda multisistemik organ disfonksiyonuna yol açan patolojik mekanizmaların detayları henüz bilinmemektedir. SARS-CoV-2'nin insanlar arasında SARS-CoV'dan daha yüksek bulaştırıcılığa sahip olması ve SARS-CoV ile enfekte birey sayısından daha fazla sayıda COVID-19 hastası bildirilmiş olmasının nedenlerinin açıklığa kavuşturulması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörüne afinitesinin yüksek olması nedeniyle, ACE2 COVID-19 tedavisi için potansiyel bir aday olabilir.

2.2.7.2. Koronavirüs enfeksiyonunda antijen sunumu

Virüs konakçı hücreye girdikten sonra viral antijenik peptidler majör histokompatibilite kompleksi (MHC veya insanda human lökosit antijeni) aracılığı ile sunulurlar. Ardından virüs spesifik sitotoksik T lenfositler tarafından tanınır. Maalesef, SARS-CoV-2'nin antijen sunumu ile ilgili yeterli veri yoktur. Şimdilik bu konuda SARS-CoV ve MERS CoV'la ilgili yayınlar bize yol göstermektedir. SARS-CoV'un antijen sunumu başlıca MHC I moleküllerine bağlıdır (68), fakat MHC II de antijen sunumuna katkıda bulunur (69).

2.2.7.3. Koronavirüse karşı humoral ve hücresel immünite

Antijen sunumu virüs spesifik B ve T hücre aracılı immüniteyi uyarır. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı gelişen IgM ve IgG paterni diğer viral enfeksiyonlara

benzer şekilde tipik bir seyir gösterir. SARS-CoV-2'ye spesifik IgM antikoru enfeksiyonun 7-21. gününde tespit edilirken, IgG antikoru 14. günde üretilmeye başlar ve uzun süre devam eder (70). Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların kanında CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin anlamlı derecede azaldığı, ancak aşırı derecede aktive olduğu bildirilmiştir (71).

2.2.7.4. Koronavirüs enfeksiyonunda sitokin fırtınası

Sitokin fırtınası; SARS-CoV-2 enfeksiyonunda kontrolsüz proinflamatuar sitokin (IFN-α, IFN-γ, IL-6, IL-1β, vb.) ve kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, vb.) salınımı sonucu gerçekleşir ve bunun sonucunda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve ölüm meydana gelebilmektedir (71). Lancet'de yayınlanan bir SARS-CoV-2'li olgu serisinde %14.6 olguda ölüm nedeninin ARDS olduğu bildirilmiştir (72). ARDS; SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında görülen ortak bir immünpatolojik olaydır (71).

2.2.7.5. Koronavirüsün immün sistemden kaçınması

SARS-CoV ve MERS-CoV immün yanıttan kaçmak için patern tanımlama reseptörü içermeyen çift membranlı veziküllerin oluşumunu indükler ve bu veziküller içinde çoğalır. Bu sayede konakçının virüs dsRNA'sını fark etmesini önler (73). Koronavirüs antijen sunumu da etkilenebilir. Örneğin, MERS-CoV enfeksiyonu sonrası antijen sunumu ile ilgili gen ifadesi aşağı yönde düzenlenir (74). Bu yüzden SARS-CoV-2'ye karşı ilaç geliştirmek için immün sistemden kaçınmasını önlemek gerekir. Sonuç olarak, SARS-CoV-2 patogenezinin tüm detayları henüz netlik kazanmasada, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ve MERS-CoV ile benzerlik göstermesi, COVID-19 patogenezinin detaylarını açığa çıkarması ve hastalık için ilaç geliştirmesi yolunda yardımcı olabilir.

2.3. Klinik Özellikler

Maruziyet sonrasında semptomlar başlayana kadar geçen "inkübasyon dönemi"nin 2- 14 gün arasında (ortalama 4-5 gün) olduğu gösterilmiştir (5,51,75-77). Çin'de 181 olgunun analizinde, olguların %2.5'inde inkübasyon döneminin 2.2 gün, %97.5'inde ise 11.5 gün ve ortalama 5.1 gün olarak bildirilmiştir. İnkübasyon

döneminin ağır ve hafif/orta klinik hastalıkla seyreden hastalarda farklı olabileceği bildirilmiştir. Uzun inkübasyon süresi hastalığın kolay yayılmasına neden olmaktadır (5,76).

İnkübasyon dönemi sonrasında en sık görülen klinik bulgular ateş, kuru öksürük ve dispnedir. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, aşırı halsizlik, yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir (75,78,79). Hastalık asemptomatik geçirilebilse de, ciddi vakalarda, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilmektedir (40). İlk yayınlanan çalışmalar arasında 2 Ocak'ta Çin'de yapılan ve yaş ortalaması 49 olan bir grupta ilk belirtilerin ateş (% 98), öksürük (% 76), nefes darlığı (% 55), kas ağrısı veya yorgunluk (% 44), balgam (% 28), baş ağrısı (% 8), hemoptizi (% 5) ve ishal (% 3) olduğu görülmüştür. Hastalığın erken dönemlerinde sadece 1 hastada ateş görülmemiş, 12 (% 29) olguda ise ARDS gelişmiştir (72). Wang ve arkadaşlarının yaş ortalaması 56 olan 138 vakayı incelediği araştırmada hastaların 136'sında ateş semptomu varken (%99), sadece 2 kişide ateş yoktu. Kuru öksürük % 59'unda, yorgunluk % 70'inde görülen semptomlardı, % 10'unda ise bulantı kusma gibi gastrointestinal semptomlar tespit edildi (80).

COVID-19'lu hastalarda dermatolojik bulgular iyi tanımlanmamıştır. Ürtikeryal döküntüler ve geçici livedo retikületis ile ilgili nadir raporlar bulunmaktadır. COVID-19 çok farklı klinik tablolarla da karşımıza gelebilir. Bir çalışmada 11 farklı klinik tip tanımlanmıştır; asemptomatik enfeksiyon, hafif pnömonisiz, negatif PCR ancak antikor pozitif tip, iyileşme sonrası pozitif PCR olan tip, hafif semptomlarla pnömoni, sekonder bakteriyel pnömoni ile komplike tip, alerjik rinit ile pnömoni, atopik dermatit ile pnömoni, ürtikerle pnömoni, KOAH'lı olgularda pnömoni ve diare ile başlayan hastalık tipi (81).

COVID-19'da asemptomatik enfeksiyonlar taşıyıcı ve bulaştırıcı olarak hastalığın yayılımına neden olmaktadır. Yetmiş binden fazla olgu içeren bir seride PCR pozitif ancak hiçbir klinik semptom göstermeyen olgu oranı %1'dir (51). Asemptomatik olguların toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'si çekildiğinde %50'sinde buzlu cam gibi tipik, %20'sinde de atipik bulgular izlenmiş ve takip eden günlerde olguların %20'sinde semptomlar ortaya çıkmıştır (82). Yine 55 hastalık bir

çalışmada asemptomatik olguların %67'sinde BT'de pnömoni saptanmıştır (83). Bu olguların en az yarısının izlemde semptomatik olduğu, pnömoni ve solunum yetmezliğine giden tablolar izlenebileceği düşünülmektedir (82,83).

2.3.1. Laboratuvar Bulguları

En sık rastlanılan laboratuvar bulguları; lenfositopeni (%83.2), trombositopeni (%36.2) ve lökopeni (%33.7)'dir (75,78,79). C-reaktif protein (CRP), karaciğer fonksiyon testleri (ALT/AST) ve d-dimer yüksekliği de bildirilmiştir. Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon olmadıkça tanı anında prokalsitonin düzeyi genellikle normaldir; ancak yoğun bakıma yatan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (45,72,84). Tanı anından itibaren devam eden ciddi lenfositopeni ve yüksek d-dimer düzeyi mortaliyetle ilişkili bulunmuştur. Tanı anında yüksek olan veya takipler sırasırasında yükselen d-dimer, serum ferritin, troponin I, LDH, Pa02<90 mmHg ve IL-6 düzeyleri ağır hastalık ve mortaliteyle ilişkili "kötü prognostik faktörler" olarak tanımlanmıştır (45,72,85). Bu parametrelerin takibinin aşırı tetiklenmiş immun sistemin neden olduğu "sitokin fırtınası" ve ARDS'ye gidiş konusunda yol gösterici olduğu gösterilmiştir (45,72,84,85). 61 COVID-19'lu hasta prospektif olarak değerlendirilmiş, ileri yaş (≥ 50 yaş) ve nötrofil lenfosit oranı (NLO) ≥3.13 olan grupta ciddi hastalık ve yoğun bakım yatışı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. NLO hastalıkla ilgili bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (86). Bunlara ek olarak, COVID-19 hastalarında düşük trombosit sayısının hastalığın şiddeti ve mortalite riski ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Şiddetli COVID-19 hastalarında kanda çalışılan laboratuvar testlerinde gözlenen değişimler ve klinik önemleri Tablo 5'te gösterilmiştir (11).

Tablo 5. Şiddetli COVID-19 hastalarında kanda çalışılan laboratuvar testlerinde gözlenen değişimler ve klinik önemleri (11)

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

2.3.2. Radyolojik Bulgular

COVID-19'un en önemli tutulum yeri akciğerdir (87). Bu yüzden radyolojik olarak akciğer tutulumunun gösterilmesi oldukça önemlidir. COVID-19 pnömonisine neden olan SARS-CoV-2'nin altın standart tanı testi nazofaringeal sürüntüden alınan gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testidir ve oldukça spesifik olduğu düşünülmektedir. Testin laboratuvar şartlarında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olsa da Wuhan salgınından edinilen bilgilere göre klinik uygulamada duyarlılık % 37 ile %71 arasında değişmektedir. Ancak bu testin

özellikle hastalığın erken döneminde yalancı negatiflik gösterebilmesi, bazı yerlerde kısıtlı bulunabilirliği, örnek miktarının yeterliliği, örneğin tipi, taşınması gibi bir takım değişkenler testin klinik uygulamadaki duyarlılığını etkilemekte ve enfekte hastaların hızlı tanısında kısıtlılığa yol açmaktadır. Test duyarlılığının yeterince yüksek olmaması ve teste ulaşmadaki zorluklar tanıda akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografinin kullanımını arttıran en önemli sebeplerdir (11). Bu hastalığın neden olduğu pnömonideki karakteristik radyolojik bulgular hastalığın erken dönem tanısında oldukça yol göstericidir (88,89). Bu amaçla görüntüleme yöntemleri olarak akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografi ve toraks ultrasonografisi kullanılmaktadır.

2.3.2.1. Akciğer Grafisi

Tanıda ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Akciğer grafisinde bilateral orta-alt zonları daha çok tutan, periferik yerleşimli düşük dansiteli pnömoni odakları görülebilmektedir. Ancak hastalığın erken döneminde akciğerde oluşan buzlu cam tarzındaki tutulumun görülemeyebileceği unutulmamalıdır. Bilgisayarlı tomografiye göre düşük doz radyasyona maruz kalınması nedeni ile özellikle gençlerde ve çocuklarda tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda hastalık tutulumunun gösterilmesinde akciğer grafisinin duyarlılığı düşüktür (%30-60) (90). Akciğer grafisinin normal olması pnömoni varlığını dışlamaz. Klinik bulgusu olan hastalar BT ile değerlendirilmelidir.

2.3.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

COVID-19'un tanısında ve tedavi izleminde toraks BT önemli bir role sahiptir. Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), PCR testi negatif COVID-19 hastalarında, erken dönemde duyarlı bir tanısal yaklaşımdır. Bulaşıcılık riski nedeni ile toraks BT bu hastaların daha hızlı triyajına destek olmak için önerilmektedir (1). Yapılan bir çalışmada RT-PCR testinin hastalığın erken dönemde duyarlılığı %71, toraks BT'nin ise %98 olarak bulunmuştur (88,89). Ancak toraks BT'nin hastalığın erken döneminde normal olabileceği de unutulmamalıdır. Çekim sırasında yüksek çözünürlüklü ince kesit ve kontrastsız çekim protokolü önerilmektedir. Ancak

pulmoner emboli gibi komplikasyon düşünülen durumlarda toraks BT anjiogarfi protokolü ile çekim yapılması gerekmektedir (69).

2.3.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) Bulguları

COVID-19 pnömonisinde en sık görülen bulgu buzlu cam görünümüdür. Altta mevcut damar yapılarının seçilebildiği artmış dansite olarak tanımlanır. Genllikle bilateral olmakla birlikte tek taraflı tutulum da görülebilir. En sık tutulum yeri alt lobların periferik ve dorsal alanlarıdır. Genellikle buzlu cam alanlarına konsolide alanlar da eşlik eder. Bu infiltrasyonun ayırıcı tanısında organize pnömoni, alveoler hasar ve ödem düşünülmelidir (8,91).

İnterlobüler septal kalınlaşmalara eşlik eden buzlu cam görünümüne kaldırım taşı görünümü (crazy paving) denir. Bu görünüm alveoler ödem ve interstisyel inflamasyona işaret eder. Görülme sıklığı % 5-36 olarak belirtilmiştir. Beraberinde konsolidasyon alanlarının da olması hastalığın progresyonunu gösteren bir bulgu olarak düşünülmektedir (92).

Hastalığın progresyonunu gösteren bir diğer bulgu da konsolidasyondur. Alttan geçen damar yapılarının izlenemediği artmış dansite olarak tanımlanır. Literatürde %30-50 arasında görülme sıklığı bildirilmiştir (93). Genellikle multifokal ve daha çok alt lob periferinde düzensiz sınırlı odaklar şeklinde görülür. Ayrıca bronkovasküler demet boyunca da izlenebilir.

Bronş çevresindeki akciğer dokusunun hava yerine yumuşak doku ile dolması sonucu bronşların siyah olarak daha net görülebilmesiyle oluşan bulguya hava bronkogramı denir ve % 80 sıklıkla görülebilmektedir. COVID-19 olgularında kuru öksürüğe neden olan bronş içinde jelatinöz yapışkan bir mukus mevcuttur. Bu da bronşta kalınlaşma veya bronşiyal dilatasyon görünümünü oluşturur (94).

Lezyonun içinde veya hemen komşuluğundaki damarda genişleme (vasküler genişleme) sık bir bulgudur (%73). Vasküler genişleme; buzlu cam içinde 3 mm ve daha büyük çaptaki damarların eşlik ettiği ve damarın bronşa göre daha geniş çapta

olmasıdır. Nedeni tam bilinmemekle birlikte akut inflmasyon sonucu kapiller duvarın şişme ve hasarı ile karakterizedir (94).

Bronş duvarında inflamatuvar hasar ve fibroz doku proliferasyonu sonucu bronşektazi ve bronş duvar kalınlaşması görülebilmektedir. Sıklığı %10-20 arasında bildirilmiştir. Bu tutulum hastalığın ciddiyetini gösterir (94).

Konsolidasyon ya da nodül çevresindeki buzlu cam görünümüne halo işareti denilmektedir. Nadir bir bulgudur. Mekanizması tam bilinmemekle birlikte lezyonun çevresindeki hemorajiyi gösterir. Genellikle fungal pnömoni ya da hemorajik metastaz gibi durumlarda görülmekle birlikte COVID-19 pnömonisinde de görülebilmektedir (95).

Fokal bir buzlu cam ve onu çevreleyen ring tarzı konsolidasyon görünümüne ters halo işareti (atol işareti) denir. İlk organize pnömoni için tanımlanmış olup sonra birçok hastalıkta görülmüştür. COVID-19 pnömonisinde ya buzlu camın konsolidasyona doğru progresyonu ya da konsolidasyonun rezorbsiyonu sırasında görülebilir (94).

Multifokal, irregüler sınırlı nodüller viral pnömonilerde görülen bulgulardan biridir. COVID-19 olgularında da %3-13 görülme sıklığı bildirilmiştir. Çevrelerinde minimal buzlu cam alanları da eşlik edebilir (94).

Buzlu cam veya konsolidasyon içerisinde izlenen küçük çaplı (4-7 mm) fokal hava kabarcığına bağlı görünüme hava kabarcığı işareti (air-bubble) denilmektedir. Daha çok adenokanserlerde tanımlanmıştır. Bu hastalıkta geçici özellikte görülmesi daha çok bronşiyal dilatasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Kavite veya kist ile karıştırılmamalıdır.

Plevradan 1-2 cm uzakta birkaç milimetre kalınlıkta lineer uzanımlı çizgilenmeler subplevral ve parankimal bantları oluşturur ve %20 oranında görülür. Daha çok iyileşme döneminde izlenir. Fibrozise bağlı gelişen sekel odaklar oldukları düşünülse de iyileşme ile çoğu tamamen kaybolabilir (94).

Plevral değişiklikler sık rastlanılan bir bulgu değildir. Ciddi olgularda %5 oranında plevral efüzyon görülebilir. Plevral sıvı varlığı kötü prognoz bulgusudur (94).

Lenfadenopati (LAP) ciddi olgularda görülmekle beraber beklenmeyen bir bulgudur. 1 cm'den büyük LAP görülme olasılığı % 4-8 oranında bildirilmiştir. Beraberinde plevral efüzyon ve çok sayıda küçük nodüller eşlik ediyorsa üzerine başka bir enfeksiyon eklendiği düşünülmelidir (94). COVID-19 pnömonisine ait tipik ve atipik toraks BT bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. COVID-19 pnömonisine ait tipik ve atipik toraks BT bulguları

Tipik Bulgular		Atipik Bulgular	
Toraks BT Bulgusu	**Yerleşimi**	**Toraks BT Bulgusu**	**Yerleşimi**
-Buzlu cam görünümü -Konsolidasyon -Kaldırım taşı görünümü -Hava bronkogramı -Vasküler genişleme -Bronşiyal dilatasyon	-Bilateral -Periferik ve posterior alanlar -Orta ve alt zon dağılımı -Multilober -Peribronkovasküler dağılım	-Halo işareti -Nodüller -Hava kabarcığı işareti -Plevral effüzyon -Tomucuklu ağaç görünümü -Pnömotoraks -Kavite -Mediastinal LAP	-Tek taraflı -Üst zonlar dağılımı -Lober -Segmental -Perihiler -Diffüz

Enfeksiyonun dönemine göre bulguların yaygınlığı ve tipleri değişebilmektedir. Semptomların başladığı ilk 2 günde hastaların büyük bir kısmında görüntüleme bulgusu görülmemektedir. Bu yüzden, özellikle erken dönemlerde çekilen toraks BT'de bulgu olmaması hastalığı dışlatmaz. Semptomlar ortaya çıktıktan sonraki ilk 4 gün "*erken evre*" olarak tanımlanır ve bu evrede lezyonlar esas olarak alt loblarda, tek ya da iki taraflı, küçük, subplevral buzlu cam alanları şeklindedir. "*Progresif evre*" olan 5-8. günler arasında lezyonlar hızla ilerler, bilateral ve multilober dağılım gösteren difüz buzlu cam, kaldırım taşı görünümü ve konsolidasyon halini alır. "*Pik evresinde*" (9-13. günler) ise lezyon artışı yavaşlar, konsolidasyonlar belirgin hale gelir ve rezidü parankimal bantlar tabloya eklenir. Gerileme dönemi 14.günden sonra başlar ve ortalama 26.günde tamamen regrese

olması beklenir. Parankimal infiltrasyon alanlarında sekel fibrotik alanlar gelişebilir (2,11).

2.3.2.4. Fleischner Önerileri

Fleischner Derneği, toraks radyolojisi alanında uluslararası bir dernektir. COVID-19 salgını sırasında hasta yönetimi ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımıyla ilgili uzman görüşlerine dayanan bir konsensüs bildirgesi yayınlamıştır. Bu yayında tanı ve takipte görüntüleme yöntemleri ile ilgili öneriler sunulmuştur (96). Bu önerilerden bazıları:

* Asemptomatik olguların COVID-19 açısından taranması amacıyla rutin olarak görün-tüleme yöntemleri kullanılmamalıdır.
* COVID-19 ile uyumlu hafif şiddette klinik bulguların varlığında eğer hastalık progresyonu açısından risk mevcut değil ise görüntüleme yöntemleri kullanılmamalıdır.
* COVID-19 ile uyumlu orta veya ciddi klinik bulguların varlığında test sonuçlarından bağımsız olarak görüntüleme önerilmektedir.
* COVID-19 olgularında solunum semptomlarının kötüleşmesi durumunda görüntüleme önerilmektedir.
* BT'ye ulaşımın sınırlı olduğu kaynak kısıtlılıklarında solunum semptomlarının kötüleşmesi BT kullanımını gerektirmiyor ise direkt grafi ile görüntüleme tercih edilebilir.
* Stabil seyir gösteren entübe COVID-19 olgularında günlük rutin akciğer grafi çekilmesi önerilmemektedir.
* COVID-19 olgularında iyileşme sonrası fonksiyonel bozulma ve/veya hipoksemi gelişmesi durumunda BT önerilmektedir.
* BT incelemede rastlantısal olarak COVID-19'u düşündüren bulgular saptandığında COVID-19 testi yapılmalıdır.

COVID-19'un radyolojik bulguları birçok hastalık ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca başka nedenlerle çekilmiş toraks BT'lerde COVID-19 pnömonisini düşündüren bulguların görülmesi kafa karışıklıklarına yol açmaktadır. ''Radiological Society of North America'' radyologların bulguları değerlendirmesini

kolaylaştırmak, COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bulguları raporlarken oluşabilecek belirsizlikleri azaltmak için standart bir raporlama dili oluşturmayı önermektedir. Derneğin önerdiği raporlama sistemi Tablo 7'de yer almaktadır (1).

Tablo 7. COVID-19'da Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ve Raporlama Önerileri

Sınıflandırma	Gerekçe	BT bulgusu	Önerilen Raporlama Şekli
Tipik	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen görüntüleme bulguları	• Periferal, bilateral (multilober) BCO* (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Multifokal yuvarlak BCO (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Ters hale veya organize pnömoninin diğer bulguları	COVID-19 pnömonisinin sık olarak bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur, ama inflenza pnömonisi ve organize pnömoni benzer görünüm oluşturabilir.
Belirsiz	COVID-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme bulguları	Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: • Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (+/- konsolidasyon) • Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO	Bulgular COVID-19 pnömonisinde görülebilir, ama nonspesifiktir ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı hastalıkta izlenebilir.
Atipik	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da daha önce raporlanmamış bulgular	Tipik veya belirsiz bulguların yoluğu ve aşağıdakilerin varlığı: • BCO'nun olmadığı lober veya segmental konsolidasyon • Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü) • Kavitasyon • İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon**	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi için atipiktir. Alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.
Negatif	Pnömoni bulguları mevcut değil	• Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT COVID-19 hastalığının erken aşamalarında negatif olabilir).

** BCO: Buzlu cam opasiteleri*

*** Buzlu cam alanlarının dışında septal kalınlaşma atipik bir özelliktir. Bunun plevral efüzyonla birlikteliği kalp yetmezliği gibi başka patolojileri öne çıkarabilir. Plevral effüzyon COVID-19 pnömonisinde ağır vakalarda görülebilen nadir bir bulgudur.*

2.3.2.5. Toraks Ultrasonografi

Özellikle yoğun bakım koşullarında akciğer tutulumuna bağlı pnömonik infiltrasyonların takibi, plevral sıvının tespit edilmesi ve drenajına rehberlik etme gibi durumlarda kullanılabilir. Portabl olarak hasta başı yapılabilmesi avantaj olmakla beraber sınırlı merkezde ve deneyim gerektirmesi, yaygın kullanımını sınırlayan başlıca etkenlerdir.

2.3.3. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Tüm viral hastalıkların tanısında olduğu gibi COVID-19 tanısında da kullanılan testler virüs materyalinin veya virüse karşı oluşmuş antikorların gösterilmesi esasına dayanır. Virüsün gösterilmesi için virus kültürü yapılabilse de yetkin personel tarafından ve biyogüvenlik düzey-3 şartlarında gerçekleştirilmesi gerekli olduğundan rutin olarak uygulanmamaktadır. Bu nedenle tanıda virüsün genetik materyalinin saptandığı moleküler testler ve antijenlerinin veya virüse karşı oluşturulmuş antikorların saptandığı serolojik testler kullanılmaktadır. COVID-19 tanısında nükleik asit tespiti altın standarttır (11,69).

2.3.3.1. Moleküler Testler (Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri)

COVID-19 olgularının solunum sistemi örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sının gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi bir nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ile gösterilmesi enfeksiyonun tanısında altın standart yöntemdir (97). RNA ekstraksiyonu ve RT-PCR işlemleri en az sınıf II biyogüvenlik şartlarına sahip laboratuvarlarda çalışılmalıdır. Bu testlerde sıklıkla RdRp (RNA'ya bağlı RNA polimeraz), E, N ve S genleri üzerinde yer alan hedef gen bölgeleri kullanılmaktadır. Ülkemizde RdRp gen fragmanını hedefleyen gerçek zamanlı PCR kiti kullanılmaktadır (1). Kitin duyarlılığı %99,4, özgüllüğü %99 olarak belirtilmiştir. Nazofarenks ve/veya orofarenksten alınan sürüntü örnekleri en sık kullanılanılan yöntemdir (49). Dünya Sağlık Örgütü, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü örneklerinin birlikte alınmasını önermektedir. Doğru tanı için sürüntü örneklerinin doğru şekilde alınması oldukça önemlidir. Orofaringeal sürüntü için tonsillerin üzeri ve orofarinksin tüm duvarlarından rotasyon hareketi ile örnek alınmalıdır ve kişide öğürme refleksi ortaya çıkarması gerekmektedir. Nazofaringeal

sürüntü için, eküvyon burun boşluğuna derinlemesine yerleştirilmeli ve hastadan gözyaşı gelene kadar rotasyon hareketiyle burun mukoza epitelini toplayacak şekilde örnek alınması gerekmektedir. Hastaların işlemden duyduğu rahatsızlık, doğru şekilde örnek alındığının göstergesidir (11).

Sürüntü örnekleri için sadece plastik veya alüminyum şaftlı sentetik uçlu eküvyonlar kullanılmalıdır. Kalsiyum alginat veya pamuk uçlu ve tahta şaftlı eküvyonlar PCR reaksiyonu üzerine inhibitör etki göstererek ve virüsü doku içinde hapsederek yalancı negatif sonuçlara neden olur (11).

Laboratuvar/radyolojik bulgular sonucu COVID-19 şüpheli olguların ancak %30-60'ında RT-PCR testinin pozitif bulunabildiği bildirilmektedir (11). Şüpheli olgularda bir veya daha fazla negatif sonuç ile COVID-19 olasılığı dışlanamaz. Bu hastalarda temas öyküsü, klinik bulgular ve tipik radyolojik bulgular birlikte değerlendirilerek COVID-19 tanısı konulmalı ve uygun tedaviye başlanılmalıdır (11). Enfekte bireyde aşağıda belirten faktörler negatif sonuca neden olabilir:

- Hasta materyalinin çok az olduğu kalitesiz örnek
- Örneğin enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde alınması
- Örnekler arası duyarlılık farkı
- Örneğin uygun bir şekilde işlenmemesi ve gönderilmemesi
- Örnekte inhibitör varlığı
- Virüste, RT-PCR için primer bağlanma hedefi olarak seçilen bölgede ortaya çıkan mutasyonlar
- Örnek işlenmesinde ve analizindeki teknik hatalar
- Kullanılan kitin analitik performansının yetersizliği

RT-PCR ile elde edilen negatif sonuçların her zaman COVID-19 tanısını dışlamaya yetmemesi gibi, RT-PCR ile elde edilen pozitif sonuçlar da her zaman hastada canlı virüs bulunduğu veya o kişinin bulaştırıcı olduğu anlamına gelmeyebilir. Özellikle aynı anda çok sayıda örneğin çalışılması durumunda çapraz kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflikler görülebilir (11).

Yapılan çalışmalarda en sık pozitiflik veren örneklerin alt solunum yolu örnekleri olduğu görülmüştür. Farklı klinik örneklerin pozitiflik oranları şu şekildedir; bronkoalveolar lavaj % 93, balgam % 72, burun sürüntüleri % 63, faringeal sürüntü % 32, dışkı % 29 ve kan % 1 (98). COVID-19 şüphesi yüksek olan bir hastada negatif sonuç elde edildiğinde, özellikle sadece üst solunum yolu örnekleri toplanmış ise, mümkünse alt solunum yolu örneklerini de içeren ek örnekler alınmalı ve çalışılmalıdır (40).

2.3.3.2. Serolojik Testler

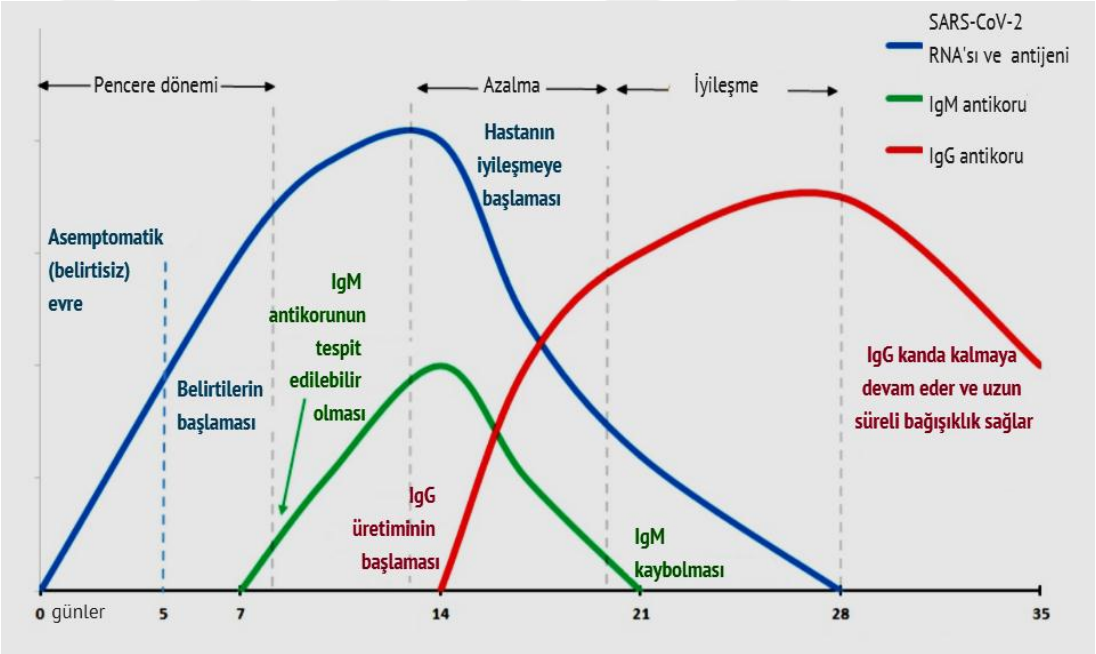
DSÖ'nün önerisi COVID-19 teşhisinin SARS-CoV-2 virüs RNA'sını tespit eden moleküler testlerin kullanılması yönündedir. Fakat bu testler iyi donanımlı laboratuvar ihtiyacını doğurmaktadır. Virüs yayılmasını önlemek ve hastalığı kontrol altına almak için erken tanı önemlidir. Bu yüzden güvenilir hızlı tanı testlerine, özellikle SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen antikorları tespit etmek için yapılan serolojik testlere veya hızlı antijen testlerine erişim önemli bir rol oynamaktadır (69).

Serolojik cevabı belirlemek için, şu an kullanılan iki tip hızlı COVID-19 testi vardır; direk olarak SARS-CoV-2 antijenini tespit eden (ELISA) ya da IgM/IgG saptayan hızlı antikor testlerdir (1). Antijen tespit eden testler, enfeksiyon anında alınan sekresyonlardaki viral bileşenleri saptar. Antikor testleri ise geç dönemde tespit edilir ve virüse karşı bağışıklığı oluşturan antikorları saptar. Antijen bazlı hızlı tanı testlerinin duyarlılığı değişkendir ve yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (69).

SARS-CoV-2 antikor tespiti için, rekombinant nükleokapsid proteini ve spike proteinini hedef alan ELISA kitleri kullanılmaktadır. Spike proteini, nötralize edici antikorları ortaya çıkaran ana antijendir; çünkü bu protein, viral yüzeyde konakçı hücreye girişten sorumlu olan tek proteindir. Böylece SARS-CoV-2 spike proteini en iyi hedef bölge gibi görünmektedir. Bununla birlikte, spike proteinin hangi kısmının kullanılacağı henüz tam olarak net değildir ve proteinin özgünlüğüne çok bağlıdır (99).

COVID-19'u geçirenlerde (asemptomatik /semptomatik) belirli bir süre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) gelişmektedir. Bu yüzden serolojik testler hastalığın erken döneminde tanı amacıyla kullanılamaz. İlk antikor yanıtı (IgM) belirtilerin başlanmasından 6-7 gün sonra tespit edilmekle beraber bu süre 10 güne kadar da uzayabilmektedir. Bu antikorların bağışıklık sağlayıp sağlamadığı ve ne kadar süreyle tespit edilebileceği (IgG) bugün için henüz netlik kazanmamıştır (11).

COVID-19 için moleküler test sonucunun negatif olduğu ancak kuvvetli COVID-19 enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda antikor cevaplarını gösteren testler kullanılabilir. Bu hastalardan akut ve konvelesan dönemlerde alınan kan örneklerinde antikor seviyelerinin yükselişini göstererek retrospektif tanı konulabilir (11). Şekil 5'de antikor düzeyleri ile hastalık seyri arasındaki ilişki gösterilmiştir.



Şekil 5. Antikor düzeyleri ile hastalık seyri arasındaki ilişki (http://www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests web sayfasından uyarlanmıştır)

2.3.4. Tedavi

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 rehberinde yer alan öneriler doğrultusunda evde takibi yapılacak ve hastanede yatırılarak tedavisi yapılacak hastalar için algoritmalar oluşturulmuştur (100). Hastaların semptom ve

bulguları değerlendirilerek gruplara ayrılmış ve tedavi planları da buna göre düzenlenmiştir. Ağır hastalık gelişme riskinin, hastalığın ikinci haftasında daha yüksek olduğu bilinmeli, ev takibine alınan hastalarda semptomlar konusunda uyanık olunmalıdır.

2.3.4.1. Ayaktan Tedavi Edilebilecek Olgular

Asemptomatik Kesin COVID-19 Olgusu (Tablo 8)

Mevcut bilimsel veriler, PCR testi pozitif olan; ancak semptomu olmayan bireylere antiviral tedavi başlanmasını güçlü bir şekilde önermemektedir, fakat erken başlanan ilaçların daha etkili olduğuna dair genel bilgiler mevcuttur. Hekimin uygun görmesi durumunda yan etkiler konusunda dikkatli olunarak antiviral tedavi başlanabilir (100).

Komplike Olmayan Olası/Kesin COVID-19 Olgusu (Tablo 8)

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (solunum sayısı< 24/dakika , SpO2 > %93 oda havasında)

VE

b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar.

Hafif Pnömonisi Olan Olası/Kesin COVID-19 Olgusu (Tablo 8)

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO2 %90 üzerinde olan hasta

VE

b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan hastalar.

Hafif seyirli pnömoni olarak değerlendirilen ve aşağıdaki ölçütleri taşıyan olası vaka hastane dışında izolasyon önerisi ile eve veya ilgili izolasyon alanlarına gönderilebilir:

1. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı < 800/µL veya CRP 10x normal değerin üst sınırı veya ferritin > 500 ng/mL veya D-Dimer > 1000 ng/mL vb.) bulunmayan

VE

2. Solunum sayısı < 24/dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi > %93 olan hastalar

VE

3. Akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumu olmayanlar

Tablo 8. Ayaktan izlenecek asemptomatik kesin COVID-19 olgularında ve komplike olmayan veya hafif pnömonisi olan olası/kesin COVID-19 olgularında tedavi önerileri (100)

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Hidroksiklorokin[1] 200 mg tablet	2x200 mg tb, oral	5 gün
VE/VEYA		
Favipiravir[2] 200 mg tablet	2x1600 mg yükleme 2x600 mg idame	5 gün

1 Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. QT uzaması için risk faktörleri, ileri yaş, kadın cinsiyet, kalp hastalığı öyküsü, hipokalemi başta olmak üzere elektrolit dengesizliği, diüretik (furozemid, tiazid) kullanımı, böbrek ve karaciğer yetmezliği, QT aralığını uzatan başka ilaç kullanımı ve sepsis varlığıdır. QT uzaması açısından riskli olan hastalarda hidroksiklorokin kullanımından kaçınılmalıdır. Riski olmayan hastalarda ilaca başlamadan önce bazal EKG çekilerek düzeltilmiş QT (QTc) hesaplanmalıdır. Bazal QTc >500 msn ise hidroksiklorokin tedavisinden kaçınılmalıdır. QTc uzunluğu normal ise tedavi başlanır, 2. doz hidroksiklorokinden 2-3 saat sonra ve günlük kontrol EKG çekilmesine devam edilir. QTc >500 msn veya bazal değerinden > 60 msn uzama var ise hidroksiklorokin kesilmelidir. QTc uzaması tespit edildiğinde Kardiyoloji konsültasyonu istenmelidir.
2 Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

2.3.4.2. Hastaneye Yatırılarak İzlenmesi Gereken Olgular

- Hafif-orta seyirli pnömonisi olup solunum dakika sayısı ≥24 ve SpO2 ≤%93 olanlar
- Hafif-orta pnömonisi olup, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/µl veya serum CRP>10 x Normal değerin üst sınırı veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) saptananlar
- Ağır pnömonisi olanlar (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı olanlar, solunum dakika sayısı ≥ 30, oda havasında SpO2 ≤% 90, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumu olanlar)
- Hipotansiyon (<90/60 mmHg, ortalama kan basıncı < 65 mmHg), taşikardi (> 100)
- Sepsis, septik şok
- Myokardit, akut koroner sendrom, aritmi
- Akut böbrek hasarı olanlar

Komplike olmayan Olası/Kesin Tanılı COVID-19 Olgular (Tablo 9)

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sıkıntısı olmayan (solunum sayısı < 24/dakika, SpO2 > %93)

VE

b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar.

Hafif Seyirli Pnömonili (Ağır Pnömoni Bulgusu Olmayanlar) Olası/Kesin COVID-19 olgular (Tablo 9)

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı < 30/dakika olan, oda havasında SpO2 %90 üzerinde olan

VE

b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan hasta.

Ağır Pnömonili Olası/Kesin COVID-19 Olgusu (Tablo 9)

a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi olup (≥ 30/dakika), oda havasında SpO2 düzeyi %90 altında olan

VE

b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hasta.

Yoğun Bakım İhtiyacı Açısından Değerlendirilmesi Gereken Hastalar

- Dispne ve solunum distresi olan
- Solunum sayısı ≥ 30/dk
- PaO2/FiO2 < 300 olan
- Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO2 < % 90 veya PaO2 < 70 mmHg olan
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg, taşikardi > 100/ dk
- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat > 2 mmol
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmaratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

Tablo 9. Yatış endikasyonu olan COVID-19 olgularında tedavi önerileri (100)

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Komplike olmayan Olası/Kesin Tanılı COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin[2] 200 mg tb VE/VEYA Favipiravir[1] 200 mg tb	2x200 mg tb, oral 2x1600 mg yükleme 2x600 mg idame	5 gün 5 gün
Hafif-Orta seyirli pnömonili (ağır pnömoni bulgusu olmayan) Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin 200 mg tb VE/VEYA Favipiravir 200 mg tb	2x200 mg tb, oral 2x1600 mg yükleme 2x600 mg idame	5-10 gün 5-10 gün
Ağır pnömonili[3] Olası/Kesin Tanılı COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin 200 mg tb VE/VEYA Favipiravir 200 mg tb	2x200 mg tb, oral 2x1600 mg yükleme 2x600 mg idame	5-10 gün 5-10 gün
Hidroksiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda tedavi		
Favipiravir 200 mg tb	2x1600 mg yükleme 2x600 mg idame	5-10 gün

1 Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.
2 Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. QT uzaması için risk faktörleri, ileri yaş, kadın cinsiyet, kalp hastalığı öyküsü, hipokalemi başta olmak üzere elektrolit dengesizliği, diüretik (furozemid, tiazid) kullanımı, böbrek ve karaciğer yetmezliği, QT aralığını uzatan başka ilaç kullanımı ve sepsis varlığıdır. QT uzaması açısından riskli olan hastalarda hidroksiklorokin kullanımından kaçınılmalıdır. Riski olmayan hastalarda ilaca başlamadan önce bazal EKG çekilerek düzeltilmiş QT (QTc) hesaplanmalıdır. Bazal QTc >500 msn ise hidroksiklorokin tedavisinden kaçınılmalıdır. QTc uzunluğu normal ise tedavi başlanır, 2. doz hidroksiklorokinden 2-3 saat sonra ve günlük kontrol EKG çekilmesine devam edilir. QTc >500 msn veya bazal değerinden > 60 msn uzama var ise hidroksiklorokin kesilmelidir. QTc uzaması tespit edildiğinde Kardiyoloji konsültasyonu istenmelidir.
3. - Hastanede yatırılarak izlenmesi gereken pnömonili hastalarda Hidroksiklorokin ve/veya Favipravir tedavisi 10 güne uzatılabilir (101-103).
- Oksijen ihtiyacı olanlarda 6mg/gün deksametazon (veya eşdeğeri glukokortikoidler örneğin 40 mg/gün prednisolon veya 32 mg/gün metilprednisolon) 10 gün kadar kullanılabilir.

2.3.4.3. Venöz Tromboz Proflaksisi

Tüm hastanede yatırılan COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni (<25-30.000/µl) olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanmalıdır (104).

Profilakside önerilen tedavi: DMAH (enoksaparin)

Tromboz profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) standart heparine tercih edilerek önerilmektedir. Çünkü DMAH daha nadir trombositopeni yapar ve daha seyrek injeksiyon gerektirir (DMAH 1x1, standart heparin 3x1) (104).

Ağır dereceli olmayan COVID-19

BMI <40kg/m2: Enoksaparin 40mg/gün sc

BMI >40/kg/m2: Enoksaparin 40mg 2x1 sc

CrCl < 30ml/dak: Enoksaparin kullanılması önerilmez.

Standart heparin önerilir (5000U sc 2x1 veya 3x1).

Ağır dereceli COVID-19:

CrCl> 30 ml/dak enoksaparin 40 mg 2x1 sc veya

standart heparin 7500 U; 3x1

D-Dimer yüksekliğinde (> 2 kat normal yükseklik) venöz tromboembolizm açısından yüksek risklidir ve >45 gün antikoagulan profilaksi önerilmiştir (104).

2.3.5. Tedavide Kullanılan İlaçlar

2.3.5.1. Klorokin / Hidroksiklorokin

Klorokin ve hidroksiklorokin sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Klorokinin SARS-CoV-1, MERS-CoV ve SARS CoV-2'ye in vitro etkinliğinin

gösterilmesi tedavide kullanımını gündeme getirmiştir (69). Hidroksiklorokin klorokine göre daha az toksiktir ve yan etkisi daha düşüktür (105). Her iki ilaç da ACE2 reseptörünün glikozilasyonunu inhibe ederek virusun hücreye girişini ve sonraki aşamalarını inhibe eder. Ayrıca bu ilaçlar zayıf alkali özelliktedir. Bu özelliği nedeni ile endozom yolu ile hücreye giren virüslerin endozom pH'sını değiştirip inhibitör etki gösterirler. Bunlara ek olarak klorokin ve hidroksiklorokin sitokin üretimini azaltarak, otofaji ve lizozomal aktiviteyi inhibe ederek antiinflamatuvar ve immunomodülatör etkilere de neden olurlar (106-108).

Yapılan bazı in vitro çalışmalarda klorokin ve hidroksikolorokinin virüs aktivitesini azalttığı belirtilmiştir (106,108). İn vivo çalışmalarda ise klorokinin kontrol grubuna göre ciddi bir yan etki olmaksızın hastalık süresini kısalttığı, pnömoni progresyonunu önlediği, radyolojik bulgular üzerinde daha etkili olduğu ve PCR negatifleşme süresini kısalttığı gösterilmiştir (109). Ancak bu değerlendirmenin nasıl yapıldığı, kontrol grubu ve tedavi protokolleri literatür ile paylaşılmadığı için güvenilirliği sorgulanmaktadır.

SARS-CoV-2 tedavisinde klorokinin mi yoksa hidroksiklorokinin mi daha etkili olduğu konusu tartışmalıdır. Kardiyak yan etkisi nedeniyle klorokin kullanımı geri planda kalırken hidroksiklorokin kullanımı ön plana çıkmıştır. Antiviral etkisinin yanısıra antiinflamatuvar etkisinin de olması COVID-19 tedavisinde bir avantaj olarak düşünülmüştür (105,106). Klorokin ve hidroksiklorokinin uzun dönem kullanımında nadir olarak retinal ve kardiak toksik etkiler bildirilmiştir. Kısa dönemde, nadir gastrointestinal yan etkiler gözlenmiş olup böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılması tavsiye edilmektedir. Tek başına kullanımın QT aralığı üzerine belirgin etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (110,111).

Tedavinin hangi hastalara ne kadar süre ve dozda uygulanacağı ile ilgili DSÖ net bir öneride bulunmamıştır. Konu ile ilgili farklı öneriler bulunmaktadır (112). Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde ayaktan takip edilen asemptomatik hastalara hidroksiklorokin kullanımı doktor inisiyatifine bırakılmakla beraber semptomatik tüm hastalara 5 gün süre ile 2x400 mg yükleme dozunun ardından 2x200 mg

hidroksiklorokin kullanımı önerilmektedir. Hidroksiklorokin tedavisi altında progresyonu olan hastalarda tedavinin 10 güne uzatılabileceği belirtilmektedir (104).

2.3.5.2. Oseltamivir

Oseltamivir viral partiküllerin hücreden salınımını engelleyen nörominidaz inhibitörüdür (113). COVID-19'a bir etkinliği gösterilmediği için oseltamivirin ampirik tedavide kullanılması önerilmez, sadece influenza testi pozitif olgularda verilmelidir. Favipiravirin influenzaya etkili olması nedeniyle bu ajanın kullanıldığı hastalarda, influenza tanısı doğrulansa bile oseltamivir eklenmesi gerekmez (104).

2.3.5.3. Remdesivir

Remdesivir, Ebola virüsünün tedavisi için geliştirilen ilaçtır. Aktif formu olan C-adenozin nükleozid trifosfat analoğuna dönüşür ve viral RNA polimerazı inhibe eder. İn vitro yapılan bir çalışmada ise remdesivirin hücre içine girdikten sonra SARS-CoV-2 virüsünü bloke ettiği gösterilmiştir (106). İlaç, virusun RNA polimerazına yüksek düzeyde selektif olması nedeniyle, insanlarda yan etkilerinin az olacağı düşünülmüştür. Yarılanma ömrü uzun olduğu için günde tek doz kullanımı yeterlidir. COVID-19 için kullanılan tedavi dozu; intravenöz yolla birinci gün 200 mg/gün, sonraki günler 100 mg/gün olmak üzere 10 günlük tedavi uygulanması şeklindedir (107). DSÖ, COVID-19 tedavisinde remdesiviri en umut verici ilaç olarak görmesine rağmen tedavide henüz bir öneride bulunmamaktadır.

2.3.5.4. Lopinavir / Ritonavir

Lopinavir/ritonavir (Lop/r) HIV-1 tedavisi için kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Lopinavir farmakokinetik güçlendirici olarak ritonavirle kombine edilmiştir. SARS ve MERS salgınlarında kullanılmıştır. Lopinavir, SARSCoV-2'nin ana proteazını inhibe ederek viral replikasyonu engeller. Lopinavirin SARS-CoV-2'yi in vitro inhibe ettiğini gösteren veri olmakla birlikte, lop/r ve SARS-CoV-2 ile ilgili veri bulunmamaktadır (114,115). Infectious Diseases Society of America kılavuzu; lop/r'in sadece klinik çalışma amaçlı kullanılmasını, COVID-19'lu hastaların tedavisinde lop/r ve diğer HIV-1 proteaz inhibitörlerinin tedavideki yerini

belirlemek için klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtimiştir. Sağlık bakanlığını COVID-19 tedavi rehberinde; lop/r tedavisini komplike olmayan COVID- 19 kesin tanılı gebelerde tedavisiz izlem seçeneğinin düşünülmesini, olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise tedavi verilmesini önermiştir (100).

2.3.5.5. Favipiravir

Favipiravir Japonya'da influenza tedavisi için onay almış antiviral ajandır. Virusun RNA polimerazını inhibe ederek viral replikasyonu durdurur (116). Bir RNA virüsü olan, SARS ve MERS ile benzer yapıda olduğu bilinen SARS-CoV-2 virüsüne de etkili olabileceği düşünülmüştür (117).

Yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir. Genellikle iyi tolere edilen ve yan etkileri az olan bir ilaçtır. Favipiravirin COVID-19 için farklı kullanım önerileri mevcuttur. Bazı çalışmalarda ilk gün 12 saatte bir 2400-3000 mg yükleme dozunu takiben 12 saatte bir 1200-1800 mg gibi yüksek dozlarda kullanımı önerilirken, bazı çalışmalarda ise Sağlık Bakanlığı'nın protokolüne benzer şekilde ilk gün 3200 mg/gün (günde iki kez 1600 mg) yükleme dozunu takiben toplamda 1200 mg/gün (günde iki kez 600 mg) olacak şekilde kullanımı önerilmektedir (118,119). Sağlık Bakanlığı rehberinde ağır pnömonisi olan veya hidroksiklorokin tedavisi altında progrese olan hastalara 5 gün süre ile belirtilen dozlarda kullanımı önerilmektedir (120-122). Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

2.3.5.6. Tocilizumab

Tosilizumab, interlökin-6 reseptör (rIL-6) antikorudur. COVID-19 hastalarında kontrolsüz proinflamatuvar sitokinlerin salınması sonucunda ARDS ve ölüme neden olan tabloya hemofagositik lenfohistiositozis (sitokin fırtınası) sendromu denilmektedir. Bu tablo ARDS olmadan da gelişebilmektedir. Sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz denilen bu klinik durum, dikkat edilmediği takdirde gözden kaçabilir. Tedaviye rağmen düşmeyen ateş, trombositopeni, nötropeni, anemi, karaciğer enzim yüksekliği, hipofibrinojenemi, hipertrigliseridemi, hiperferritinemi ve akut faz reaktanlarının yüksekliği, akciğer tutulumu sitokin

fırtınası gelişimi açısından uyarıcı olabilir. COVID-19'da görülen sitokin fırtınasında IL-6'nın en önemli sitokinlerden biri olduğu gösterilmiştir (123). Hastaların bu aşamada fark edilip, tosilizumab gibi immunsupresif bir ajan kullanılarak bu tablonun engellenebileceği düşünülmektedir.

Tocilizumabın akut faz reaktanlarını düşürerek kliniği stabil hale getirdiği ve COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (124). Ağır ve kritik (solunum sayısı ≥ 30/dk, oda havasında SpO2 ≤ % 93, PaO2/FiO2 ≤ 300 olan hastalar veya herhangi bir mekanik ventilasyon desteği gerektiren solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, şok tablosu olan hastalar) COVID-19 hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise tocilizumabın hızlı bir şekilde semptomları azalttığı hipoksiyi düzelttiği ve radyolojik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (125).

Sağlık Bakanlığı rehberine göre; tosilizumab ilacı 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg iv olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değişimler göz önüne alınarak 12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir. Tosilizumab gebelik, nötropeni (<500/mm^3), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, allerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalıdır (104). Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu yaygın tutulumları olan mekanik ventilatördeki kritik hastalara sitokin fırtınası bulguları olması durumunda tocilizumab kullanımını önermektedir (126). ATS ve diğer rehberlerde tocilizumab ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır (120,127).

2.3.5.7. Kortikosteroidler

DSÖ; kortikosteroidlerin COVID-19'da rutin kullanımını önermemektedir (128). Eşlik eden ARDS varlığında kortikosteroid kullanılanlarda mortalite oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (84). Sağlık Bakanlığı rehberinde ise solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen tedavisi desteği ihtiyacı olan hastalarda 6mg/gün deksametazon (veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon) 10 güne kadar kullanılabileceği önerilmektedir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz yanıtı artan hastalarda, hastanın risk faktörleri

göz önüne alınarak, daha yüksek dozda glukokortikoid (pulse, ≥250 mg/gün metil prednizolon) 3 gün süre ile verilmesine karar verilebilir. Yüksek doz steroid uygulaması sonrasında 6mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon ile tedaviye devam edilmelidir (104).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Nisan-Eylül 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi pandemi kliniğinde yatan hastalarda yapıldı. Retrospektif özellikteki bu çalışma için, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.06.2020 tarih ve 31 sayılı kararı ile etik onay alındı.

Çalışma popülasyonu; çalışma periyodu içerisinde COVID-19 tanısı ile Ankara Şehir Hastanesi pandemi kliniğine yatan hastaları içermektedir. Bu çalışma; RT-PCR testi pozitif olup toraks BT bulguları COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olan 176 hasta, RT-PCR testi negatif olup toraks BT bulguları COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olan 181 hasta ve RT-PCR testi pozitif olup toraks BT bulguları normal olan 51 hasta olmak üzere toplam 408 hasta ile yapıldı. Çalışmaya dahil olan bütün hastalar semptomatik olup ateş, öksürük, balgam, göğüs ağrısı, nefes darlığı, hemoptizi, baş ağrısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı, tat ve koku duyusu kaybı, bulantı, kusma, ishal, halsizlik gibi şikayetleri olan hastaları içermekteydi. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların yazılı onamları alındı.

COVID-19 pnömonili hastaların tanısı için rutin olarak RT-PCR testi yapıldı ve hastalara toraks bilgisayarlı tomografi çekildi**.** Hastalık ağırlığını belirlemek için hemogram, CRP, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, IL-6 (interlökin 6), postero-anterior (PA) akciğer grafisi bakıldı. Hastalarının yaş, cinsiyet, meslek, özgeçmiş, ek hastalık durumu, kullandığı ilaçlar, temas öyküsü, yurt dışı seyahat öyküsü, semptomları, görüntüleme bulguları, RT-PCR sonuçları kaydedildi.

Klinik ve laboratuvar olarak COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenilen, temas öyküsü ve/veya yurtdışı seyahat öyküsü olan tüm hastalardan, RT-PCR testi için hastaneye yatış sürecinde en az 2 sefer nazofaringeal sürüntü örneği alındı, akciğer grafisi ve toraks BT çekildi.

Toraks BT incelemeleri için 128 dedektörlü General Elektrik Revolution EVO, USA cihazında çekim yapıldı. Görüntüler; parankim (genişlik(W); 1600 HU, seviye (L); -450 HU) ve mediastinal (genişlik (W); 300 HU, seviye (L); 50 HU)

pencere ayarları kullanılarak incelendi. Tarama için kullanılan parametreler; supin pozisyon, end inspiratuar edinim, tüp voltajı 110-400 kV, tüp akımı-poz süresi 370 mAs, doz 500 ms, kesit kalınlığı 1,25 mm, tarama alanı (field of view (FoV)) 50 cm ve matriks 512x512 kullanıldı. Tüm hastalar için kontrastsız çekimler uygulandı.

Toraks BT çekilen hastalar toraks BT bulgularına göre sınıflandırıldı. Tipik bulgular; buzlu cam görünümü, konsolidasyon, kaldırım taşı görünümü, hava bronkogramı, vasküler genişleme, bronş değişiklikleri olarak değerlendirildi. Tipik bulgular daha çok bilateral, multilober, periferik tutulum göstermekte idi. Atipik bulgular ise mediastinal lenfadenopati, plevral efüzyon, kavitasyon, tomurcuklanan ağaç görünümü, pnömotoraks, multiple ince nodüller olarak değerlendirildi. Atipik bulgular genellikle tek taraflı, lober-segmental tutulum göstermekteydi.

Hastalardan SARS-CoV-2 tanısı, RdRp genini hedefleyen Real Time RT PCR (Gerçek zamanlı ters transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi ile çalışıldı.

Real time RT PCR testini çalışmak üzere orofaringeal ve nazofaringeal sürüntü örnekleri alındı. Orofaringeal sürüntü için orofarinks arka duvarı görülecek şekilde; dacron eküvyon ucu dile, dil köküne ve yumuşak damağa dokunmadan posterior (arka) faringeal duvara yuvarlama hareketiyle sürülerek örnek alındı. Daha sonra nasofaringeal numune alımı işlemine geçildi. Aynı eküvyon çubuğu kullanılarak, nazofaringeal sürüntü için dacron uçlu eküvyon çubuğu burun deliğine sokularak damağa paralel şekilde, alt konkanın altından, alt meatustan yuvarlama hareketiyle ilerletilerek, sekresyonla eküvyonun ucunun ıslanması sağlanarak örnek alındı.

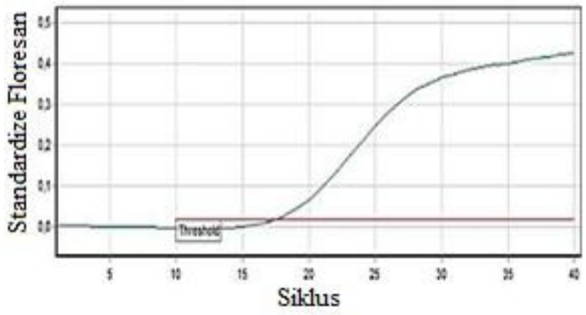
Dacron uçlu eküvyon çubuğu ile alınan örnekler Viral Tansport Medium (VTM) içeren tüplere daldırıldıktan sonra dışarda kalan çubuk kısmı kesilerek tüp sıkıca kapatıldı. Laboratuvara gönderilene dek +4 ^{o}C'de muhafaza edildi. Moleküler Mikrobiyoloji laboratuvarında kabulü yapılan örnekler önce nükleik asit izolasyon işlemine alındı. Nazofaringeal örneklerden RNA ekstraksiyonu, üreticinin talimatlarına doğrultusunda Biospeedy Viral Nükleik Asit İzolasyon Kiti (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirildi. VTM'deki sürüntü örnekleri 15

saniye boyunca vortekslendi ve ardından 100 µl örnek, üretici tarafından sağlanan 100 µL viral nükleik asit ekstraksiyon tamponu içeren 1,5 mL'lik bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Bir kez daha vortekslemeden sonra, tüp PCR reaksiyonu için hazırdı.

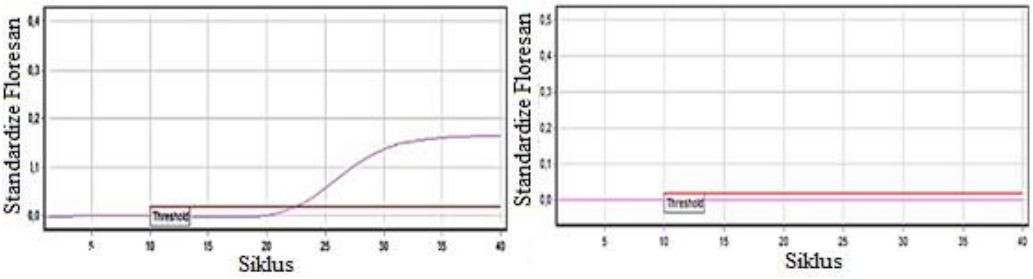
Gerçek zamanlı ters transkripsiyon PCR işlemi için;

Bio-Speedy COVID-19 RT-qPCR Tespit Kiti (Bioeksen, İstanbul, Türkiye) kullanılarak gerçek zamanlı ters transkripsiyon PCR yapıldı. Kitin analitik duyarlılığı %99.4, analitik özgüllüğü %99.0 idi. 20µL'lik bir reaksiyon 5µL RNA, 5µL Oligo Mix (SARS-CoV-2 saptaması için RdRp geni, internal kontrol için Rnase P geni), Taq Polimeraz, her bir deoksiribo trifosfat (dNTP), ters transkriptaz ve ribonükleaz inhibitörü içeren 10 µL'lik 2x Prrimer set şeklinde gerçekleştirildi. Her hasta örneği için hazırlana bu karışım termal döngü için Rotor-Gene Q cihazına (Qiagen, Hilden, Almanya) alındı. Termal döngü; 45 ° C'de 10 dakika ters transkripsiyon, ardından 3 dakika boyunca 95 ° C'de ve ardından 45 döngü olacak şekilde 5 saniye boyunca 95 ° C'de ve 35 saniye boyunca 55 ° C'de gerçekleştirildi. Cycle threshold (Ct) 40'ın altındaki döngü eşiği değerleri pozitif olarak tanımlandı.

Hasta sonuçları değerlendirilirken hastadan alınan örnekte hücre varlığını gösteren ve testin geçerli olduğunun bir göstergesi olan internal kontrol ve hasta örneği eş zamanlı olarak değerlendirildi. İnternal kontrolde sigmoidal eğri gözlenmeyen örnekler tekrar çalışmaya alındı (Şekil 6,7).



Şekil 6. RT-PCR analizi sonucu pozitif saptanan hastaların grafiği



Şekil 7. RT-PCR analizi sonucu negatif saptanan hastaların grafiği

Tam kan sayımı, Siemens Advia® 2120 hematoloji sistemi kullanılarak çalışıldı.

CRP seviyeleri, Siemens Atellica cihazı kullanılarak türbidimetrik yöntemle ölçüldü.

Prokalsitonin (PCT) düzeyleri Siemens ADVIA Centaur® XPT sistemleri kullanılarak ölçüldü.

Ferritin düzeyleri Siemens Atellica, D-dimer düzeyi ise Siemens Atellica® COAG 360 Sistemi kullanılarak çalışıldı.

IL-6 düzeyi Siemens Immulite® 2000 sistem analizleri kullanılarak çalışıldı.

RT-PCR testi pozitif olan hastalar COVID-19 tanısı aldı. Hastaneye yatırılan hastalarda semptom, laboratuvar bulguları, RT-PCR sonuçları ve görüntüleme bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi. Ayrıca COVID-19 açısından şüpheli semptomu olan hastalarda da toraks BT'nin tanısal değeri araştırıldı.

Hastalara aydınlatılmış onam verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve araştırmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1. Çalışma Grubuna Alınma Kriterleri

1. Çalışmayı katılmayı kabul etmek, onam formunu imzalamış ve gönüllü olanlar

2. RT-PCR testi pozitif olan COVID-19 pnömonisi tanısı alanlar
3. Klinik ve laboratuvar olarak COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenilen hastalar
4. RT-PCR testi negatif olan ancak COVID-19 pnömonisi için şüpheli toraks BT bulguları olan hastalar
5. Semptomu olan hastalar
6. 18 yaşından büyük olanlar

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Çalışmaya gönüllü olarak katılmak istemeyenler
2. 18 yaşın altında olanlar
3. Gebe olanlar
4. Semptomu olmayanlar
5. Zihinsel engelli olanlar

3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. İki grup arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında student-t testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç grup arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Kruskall Wallis H testi kullanıldı. BT'nin Covid-19 tanısal performans değerlendirmesi ROC Curve ile yapıldı.

İstatistiksel analizlerde $p< 0.05$ (*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Araştırma popülasyonu 164 kadın (%40,2) ve 244 erkek (%59,8) olmak üzere 408 hastadan oluştu. Hastaların yaş aralığı 34-86 yıl ve ortalaması 45,2±16,7 yıldı. Sigara kullananların oranı %6,4 (n:26) ve eşlik eden hastalık oranı %35,8 (n:146) idi. Hastaların demografik ve klinik bulgularının dağılımı Tablo 10'da gösterildi.

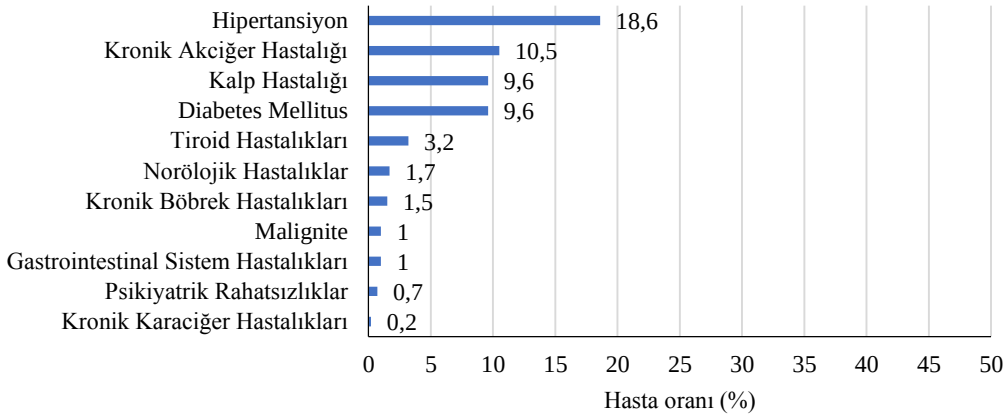
Tablo 10. Demografik ve klinik bulguların dağılımı

Demografik Bulgular	Tüm popülasyon n=408(%)	Klinik bulgular	Tüm popülasyon n=408(%)
Yaş, yıl	45,2±16,7	**Temas**	158(38,7)
Cinsiyet		**Yurtdışı öyküsü**	11(2,7)
Erkek	244(59,8)	**Semptomlar**	
Kadın	164(40,2)	Nefes darlığı	133(32,6)
Sigara	26(6,4)	Öksürük	266(65,2)
Komorbidite		Ateş	166(40,7)
Yok	262(64,2)	Boğaz ağrısı	93(22,8)
Var	146(35,8)	Balgam	31(7,6)
Kronik Akciğer Hastalığı	43(10,5)	Baş ağrısı	58(14,2)
Diabetes Mellitus	39(9,6)	Kusma	13(3,2)
Hipertansiyon	76(18,6)	Miyalji	74(18,1)
Kalp Hastalığı	39(9,6)	Artralji	28(6,9)
Tiroid Hastalıkları	13(3,2)	Göğüs ağrısı	29(7,1)
Norölojik Hastalıklar	7(1,7)	Hemoptizi	6(1,5)
Kronik Karaciğer Hastalıkları	1(0,2)	Tat kaybı	31(7,6)
Psikiyatrik Hastalıklar	3(,7)	Koku kaybı	29(7,1)
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	4(1,0)	Bulantı	19(4,7)
Malignite	4(1,0)	İshal	16(3,9)
Kronik Böbrek Hastalıkları	6(1,5)	Halsizlik	144(35,3)

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

4.2. Eşlik Eden Hastalıklar

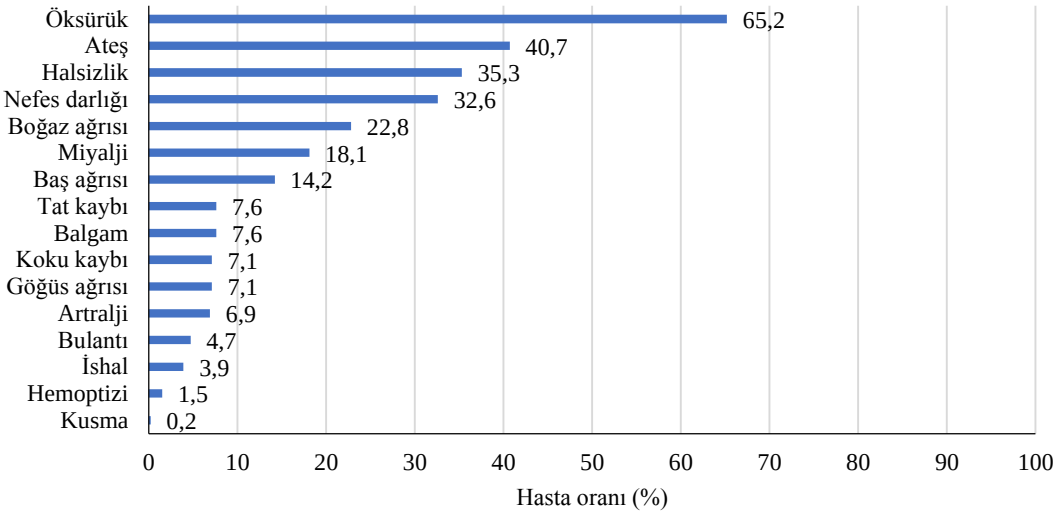
Çalışmaya alınan hastalarda en sık saptanan ek hastalık hipertansiyon (%18,6) olup bunu sırasıyla kronik akciğer hastalığı (%10,5), kalp hastalığı (%9,6) ve diyabetes mellitus (%9,6) izledi. Eşlik eden hastalık dağılımları Şekil-8'de gösterildi.



Şekil 8. Covid-19 hastalarında eşlik eden ek hastalıkların dağılımı

4.3. Semptomların Dağılımı

Semptomların dağılımı sıklıkla öksürük (%65,2), ateş (%40,7), halsizlik (%35,3) ve nefes darlığı (%32,6) olarak belirlendi. Hastaların %38,7'sinde (n:158) temas öyküsü ve %2,7'sinde (n:11) yurtdışı seyahat öyküsü mevcuttu. Semptomların dağılımı Şekil 9'da gösterildi.



Şekil 9. Covid-19 hastalarında semptomların dağılımı

4.4. PCR, Görüntüleme ve Laboratuvar Sonuçlarına Ait Bulgular

Hastaların PCR testi, görüntüleme ve laboratuvar sonuçlarına ait bulgular Tablo 11'de detaylı olarak gösterildi. Hastaların %55,6'sında (n:227) PCR testi

pozitif iken %44,4'ünde (n:181) PCR testi negatifti. Hastaların %87,5'inde (n:357) BT bulgusu saptanırken %12,5'inde (n:51) BT sonucu normaldi. Çalışmaya katılan 113 hastaya akciğer grafisi (PAAC) çekildi. Bu 113 hastanın da %44,2'sinde (n:50) patolojik bulgu saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. PCR testi, görüntüleme ve laboratuvar sonuçlarına ait bulgular

Görüntüleme ve PCR bulguları	Tüm popülasyon n=408 (%)	Laboratuvar Bulguları	Tüm popülasyon n=408
PCR testi		Beyaz küre, 10^9/L	5895(1100-18900)
Negatif	181(44,4)	Nötrofil, %	64,9±13
Pozitif	227(55,6)	Lenfosit, %	24,3(3-75)
BT		Nötrofil/ Lenfosit oranı	2,7(0-30,4)
Normal	51(12,5)	Hemoglobin, g/dL	14,0±1,8
Anormal	357(87,5)	Trombosit, 10^9/L	233,4±79,6
Tipik	303(74,3)	CRP, g/L	8,4(0,7-293)
Atipik	54(13,2)	Prokalsitonin, µg/L	0(0-41,4)
PAAC	n=113	D-dimer, mg/L	0,4(0,1-35)
Normal	63(55,8)	Ferritin, µg/L	112,3(3,7-6584,4)
Anormal	50(44,2)	IL-6, pg/mL	8,4(1-1200)

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

PCR testi pozitif olanların %77,5'inde BT bulgusu mevcuttu. Bunların %62,1'inde tipik BT bulguları %15,4'ünde atipik BT bulguları saptandı. PCR testi negatif olanların ise tamamında BT bulguları mevcuttu. Bunların %89,5'inde tipik BT bulguları varken, %10,5'inde atipik BT bulguları vardı (Tablo 12).

PCR testi pozitif olan toplam 227 hastanın 32'sinde (%14,1) ilk PCR sonucu negatif olup, 2. veya 3. PCR sonucunda pozitiflik saptandı. Bu 32 hastanın %65,6'sında (n:21) tipik BT bulguları, % 6,2'sinde (n:2) atipik BT bulguları saptanırken; %28,1'inde (n:9) BT bulgusu yoktu.

PCR testi pozitif olanlarda BT (%77,5 vs %100; p<0,001) ve PAAC bulgusu (%33,3 vs %54,2; p=0,037) olan hastaların oranı, PCR testi negatif olanlara göre düşük saptandı. PCR testi pozitif olanlarda atipik BT bulguları oranı, PCR testi negatif olanlara kıyasla yüksek saptandı (%15,4 vs %10,5; p<0,001) (Tablo 12).

PAAC'de bulgusu olan hastaların oranı PCR-BT+ grubunda diğer gruplara kıyasla yüksek saptandı (PCR-BT+: %17,7 vs PCR+BT-: %2,0 vs PCR+BT+: %9,7; p=0,003).

Tablo 12. PCR ve BT sonuçlarına göre görüntüleme ve yatış kararlarının dağılımı

Değişkenler	PCR Sonucu		p	BT Sonucu		p
	Pozitif n=227(%)	Negatif n=181(%)		Anormal n=357(%)	Normal n=51(%)	
PCR sonucu						
Negatif	-	181(100)	-	181(50,7)	-	<0,001*
Pozitif	227(100)	-		176(49,3)	51(100,0)	
BT						
Normal	51(22,5)	-	<0,001*	-	51(100)	-
Anormal	176(77,5)	181(100)		357(100)	-	
Tipik	141(62,1)	162(89,5)	<0,001*	303(74,3)	-	-
Atipik	35(15,4)	19(10,5)		54(13,2)	-	-
PAAC	n=54	n=59		n=108	n=5	
Normal	36(66,7)	27(45,8)	0,037*	59(54,6)	4(80,0)	0,512
Anormal	18(33,3)	32(54,2)		49(45,4)	1(20,0)	
Yatış kararı						
Semptom	17(7,5)	-		3(0,8)	14(27,5)	
BT bulgusu	143(63,0)	181(100,0)	<0,001*	324(90,8)	-	<0,001*
PCR pozitifliği	61(26,9)	-		24(6,7)	37(72,5)	
BT+PCR+	6(2,6)	-		6(1,7)	-	

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.5. Demografik ve Klinik Bulguların PCR ve BT Gruplarına Göre Dağılımı

PCR sonucu negatif ancak BT bulgusu olan (PCR-BT+) 181 hasta saptandı. PCR sonucu pozitif olup BT sonucu normal olan (PCR+BT-) 51 hasta saptandı. Hem PCR sonucu pozitif olup hem de BT bulgusu olan (PCR+BT+) 176 hasta saptandı. PCR ve BT sonuçlarına göre demografik ve klinik bulguların dağılımı Tablo 13'te gösterildi.

Tablo 13. Demografik ve klinik bulguların PCR ve BT sonuçlarına göre dağılımı

Değişkenler	PCR-BT+ n=181(%)	PCR+BT- n=51(%)	PCR+BT+ n=176(%)	P
Yaş, yıl	47,2±17,6	35,8±13,8	45,9±15,6	<0,001*
Cinsiyet				
Erkek	117(64,6)	21(41,2)	106(60,2)	0,013*
Kadın	64(35,4)	30(58,8)	70(39,8)	
Sigara	11(6,1)	4(7,8)	11(6,3)	0,261
Komorbidite				
Yok	102(56,4)	41(80,4)	119(67,6)	0,002*
Var	79(43,6)	10(19,6)	57(32,4)	
Kronik Akciğer Hastalığı	29(16,0)	3(5,9)	11(6,3)	0,006*
Diabetes Mellitus	20(11,0)	1(2,0)	18(10,2)	0,114
Hipertansiyon	38(21,0)	6(11,8)	32(18,2)	0,331
Kalp Hastalığı	24(13,3)	-	15(8,5)	0,006*
Tiroid Hastalıkları	5(2,8)	1(2,0)	7(4,0)	0,730
Norölojik Hastalıklar	3(1,7)	1(2,0)	3(1,7)	0,999
Kronik KaraciğerHastalığı	-	-	1(0,6)	0,560
Psikiyatrik Hastalıklar	1(0,6)	1(2,0)	1(0,6)	0,490
Gastrointestinal Sistem H.	3(1,7)	-	1(0,6)	0,774
Malignite	2(1,1)	1(2,0)	1(0,6)	0,479
Kronik Böbrek Hastalıkları	5(2,8)	-	1(0,6)	0,235
Temas	30(16,6)	43(84,3)	85(48,3)	<0,001*
Yurtdışı öyküsü	6(3,3)	-	5(2,8)	0,003*
Semptomlar				
Nefes darlığı	76(42,0)	6(11,8)	51(29,0)	<0,001*
Öksürük	120(66,3)	33(64,7)	113(64,2)	0,911
Ateş	73(40,3)	19(37,3)	74(42,0)	0,822
Boğaz ağrısı	41(22,7)	21(41,2)	31(17,6)	0,003*
Balgam	17(9,4)	1(2,0)	13(7,4)	0,207
Baş ağrısı	17(9,4)	7(13,7)	34(19,3)	0,025*
Kusma	6(3,3)	-	7(4,0)	0,420
Miyalji	24(13,3)	15(29,4)	35(19,9)	0,022*
Artralji	9(5,0)	6(11,8)	13(7,4)	0,200
Göğüs ağrısı	17(9,4)	4(7,8)	8(4,5)	0,192
Hemoptizi	5(2,8)	-	1(0,6)	0,235
Tat kaybı	14(7,7)	2(3,9)	15(8,5)	0,612
Koku kaybı	10(5,5)	3(5,9)	16(9,1)	0,430
Bulantı	9(5,0)	1(2,0)	9(5,1)	0,757
İshal	9(5,0)	2(3,9)	5(2,8)	0,541
Halsizlik	54(29,8)	21(41,2)	69(39,2)	0,115

Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

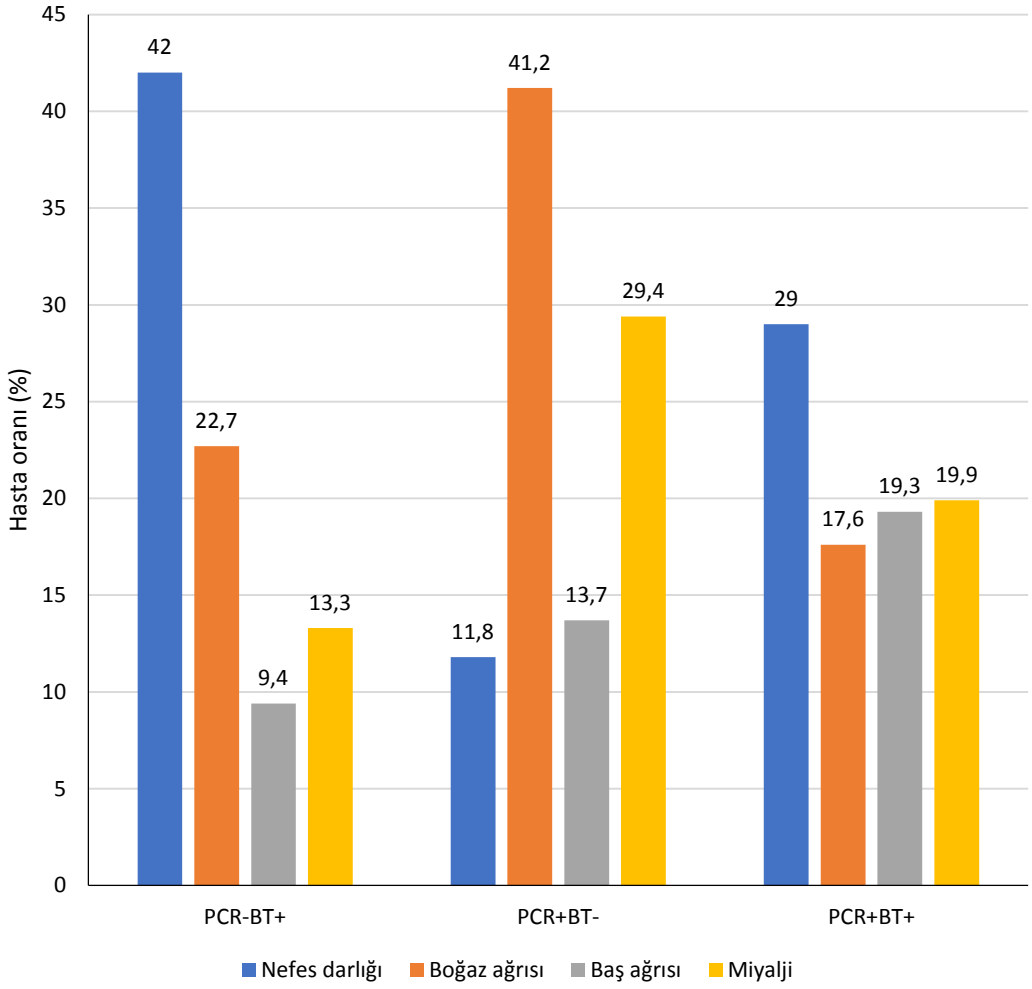
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir

Ortalama yaş ve erkek cinsiyet oranları PCR+BT- olan grupta diğer gruplara kıyasla düşük saptandı (Yaş →PCR-BT+: 47,2±17,6 vs PCR+BT-: 35,8±13,8 vs PCR+BT+: 45,9±15,6; p<0,001; Erkek cinsiyet→PCR-BT+: %64,6 vs PCR+BT-: %41,2 vs PCR+BT+: %60,2; p=0,013).

Temas öyküsü olanların oranı PCR+BT- grubunda diğer gruplara kıyasla yüksek saptanırken (PCR-BT+: %16,6 vs PCR+BT-: %84,3 vs PCR+BT+: %48,3; p<0,001), yurtdışı seyahat öyküsü PCR-BT+ grubunda diğer gruplara kıyasla yüksek saptandı (PCR-BT+: %3,3 vs PCR+BT-: %0 vs PCR+BT+: %2,8; p=0,003).

Eşlik eden ek hastalık oranı PCR-BT+ grubunda diğer gruplara kıyasla yüksek saptandı. (PCR-BT+: %43,6 vs PCR+BT-: %19,6 vs PCR+BT+: %32,4; p=0,002). PCR-BT+ grubunda kronik akciğer hastalığı (PCR-BT+: %16 vs PCR+BT-: %5,9 vs PCR+BT+: %6,3; p=0,006) ve kalp hastalığı (PCR-BT+: %13,3 vs PCR+BT-: %0 vs PCR+BT+: %68,5; p=0,006) olanların oranları diğer gruplara kıyasla yüksek saptandı. Diğer ek hastalıkların dağılımı PCR ve BT sonuçlarına göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 13).

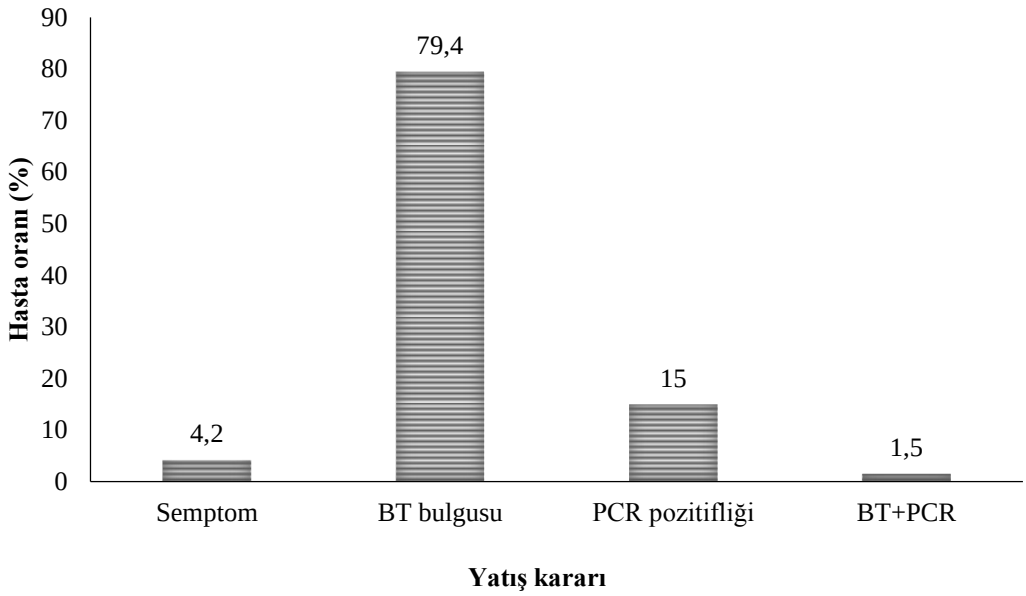
Nefes darlığı PCR-BT+ grubunda (PCR-BT+: %42 vs PCR+BT-: %11,8 vs PCR+BT+: %29; p<0,001), boğaz ağrısı (PCR-BT+: %22,7 vs PCR+BT-: %41,2 vs PCR+BT+: %17,6; p<0,001) ve miyalji (PCR-BT+: %13,3 vs PCR+BT-: %29,4 vs PCR+BT+: %19,9; p=0,022) PCR+BT- grubunda, baş ağrısı semptomu ise PCR+BT+ grubunda (PCR-BT+: %9,4 vs PCR+BT-: %13,7 vs PCR+BT+: %19,3; p=0,025) yüksek saptandı. Diğer semptomlar gruplar arası anlamlı farklılık göstermedi. PCR ve BT sonuçlarına göre farklılık gösteren semptomların dağılımı Şekil 10'da gösterildi.



Şekil 10. PCR ve BT sonuçlarına göre semptomların dağılımı

4.6. Yatış Kararı

Hastaların yatış kararına ait dağılımlar Şekil 11'de gösterildi. Buna göre hastaların %79,4'ü BT bulgusuna göre, %15'i PCR pozitifliğine göre, %4,2'si semptomlara göre ve %1,5'i BT ve PCR bulgularına göre yatış kararı verildiği saptandı. Tablo 12'de PCR ve BT sonuçlarına göre görüntüleme ve yatış kararlarının dağılımı gösterilmektedir.



Şekil 11. Hastaların yatış kararına ait bulguların dağılımı

PCR+BT+ olan hastaların büyük çoğunluğunun (%81,3) BT bulgusuna göre, %13,6'sının ise PCR pozitifliğine göre yatış yapıldığı saptandı.

Normal BT bulgusu varken semptomlara göre yatış kararı verilen hasta oranı %27,5 iken, atipik bt bulgusu olan hastalarda %5,6 olarak saptandı (Normal BT: %27,5 vs Atipik BT: %5,6; p<0,001).

BT bulgusu ile yatış kararı verilen hastaların oranı, PCR testi negatif olan grupta PCR testi pozitif olan gruba göre yüksek saptandı (%100 vs %63; p<0,001). PCR pozitifliğine göre yatış kararı verilen hastaların oranı, BT bulgusu olan hastalarda, BT sonucu normal olanlara kıyasla düşük (%6,7 vs %72,5; p<0,001) saptandı (Tablo 12).

4.7. Laboratuvar Bulgularının PCR ve BT Gruplarına Göre Dağılımı

PCR-BT+ olan grupta ortanca beyaz küre sayısı, ortanca nötrofil, ortanca NLO düzeyleri yüksek saptandı. Bu laboratuvar parametreleri PCR+BT+ ve PCR+BT- gruplarında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 14).

Ortanca CRP düzeyleri tüm gruplarda anlamlı farklılık göstermekle birlikte yüksekten düşüğe doğru PCR-BT+ > PCR+BT+ > PCR+BT- olarak saptandı.

Ortanca ferritin ve IL-6 düzeyi PCR+BT- grubunda, ortalama trombosit düzeyi PCR+BT+ grubunda ve ortanca lenfosit düzeyi ise PCR-BT+ grubunda diğer gruplara kıyasla düşük saptandı (Tablo 14).

PCR ve BT gruplarına göre ferritin, IL-6 ve CRP düzeylerinin ortalaması ve %95 güven aralıkları Şekil 12, 13 ve 14'te gösterildi.

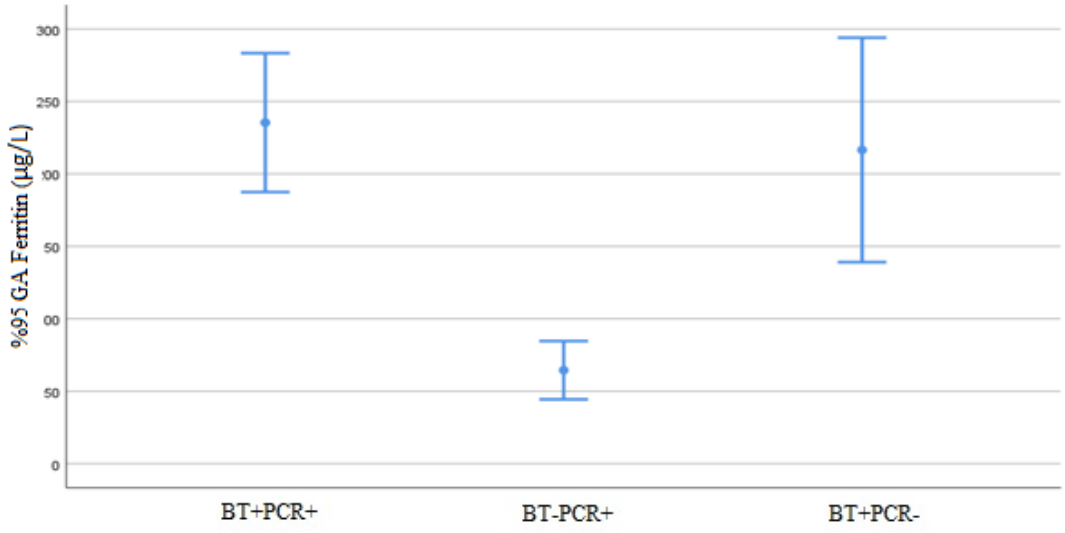
Tablo 14. Laboratuvar bulgularının PCR ve BT sonuçlarına göre dağılımı

Laboratuvar bulguları	**PCR-BT+ n=181**	**PCR+BT- n=51**	**PCR+BT+ n=176**	**p**
Beyaz küre, 10^9/L	7770 (2650-18900)	5440 (2330-10860)	4955 (1100-15670)	<0,001*
Nötrofil, %	68,3±12	60,3±13,8	62,8±12,9	<0,001*
Lenfosit, %	21,6 (3-62)	26,4 (5,7-75)	25,6 (4,1-57,3)	0,001*
NLO	3,2 (0,8-30,4)	2,3(0,2-15,1)	2,5 (0-29,6)	<0,001*
Hemoglobin, g/dL	14±2	13,6±1,6	14±1,5	0,337
Trombosit, 10^9/L	248,3±90,9	231,5±59,1	218,5±69,1	0,002*
CRP, g/L	13,5 (0,8-293)	3,5 (0,7-18,8)	7,8 (0,8-197)	<0,001*
Prokalsitonin, µg/L	0 (0-41,4)	0 (0-0,3)	0 (0-4,3)	0,182
D-dimer, mg/L	0,5 (0,1-22,1)	0,4 (0,1-2,4)	0,4 (0,1-35)	0,063
Ferritin, µg/L	116,7 (7,9-6584,4)	46,8 (5,4-236,2)	137,6 (3,7-2234)	<0,001*
IL-6, pg/mL	7,9 (1-143)	3,8 (2,1-16,2)	10,2 (1-1200)	<0,001*

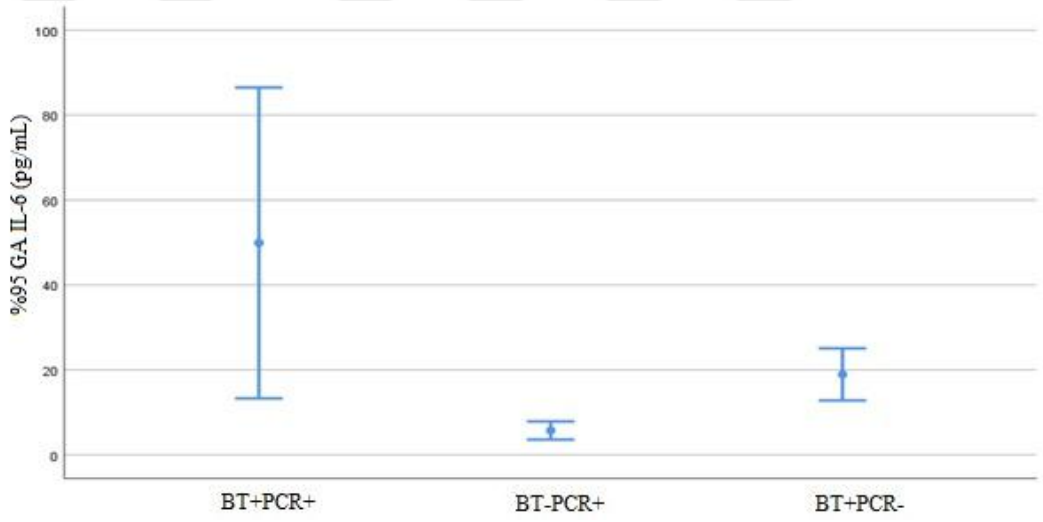
Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

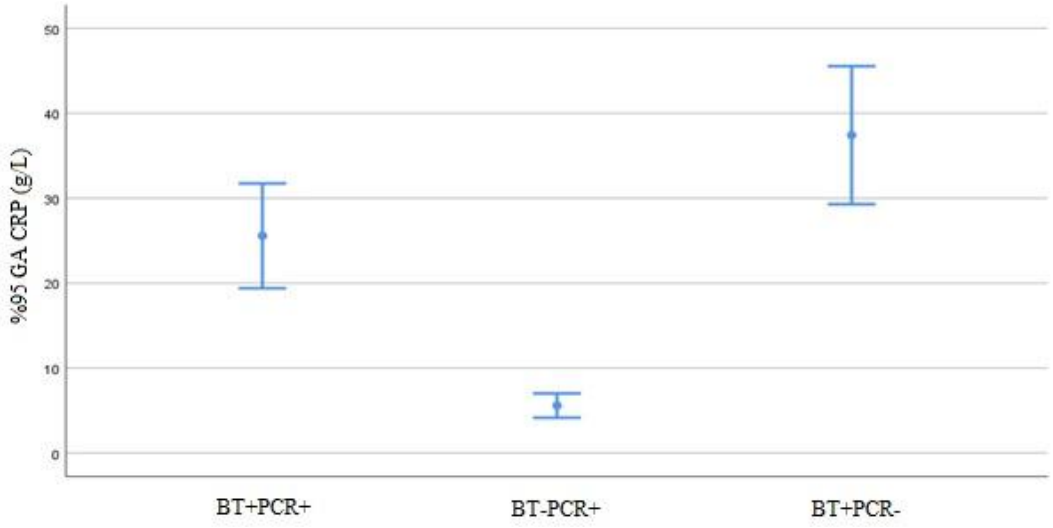
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.



Şekil 12. PCR ve BT gruplarına göre ferritin düzeyinin dağılımı (ortalama, %95 güven aralığı)



Şekil 13. PCR ve BT gruplarına göre IL-6 düzeyinin dağılımı (ortalama, %95 güven aralığı)



Şekil 14. PCR ve BT gruplarına göre CRP düzeyinin dağılımı (ortalama, %95 güven aralığı)

4.8. BT Bulgularına Göre Semptom ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan hastaların %87,5'inde (n:357) BT bulgusu mevcut iken, %12,5'inde (n:51) BT sonucu normaldi. BT bulgusu olanların %74,3'ünde (n:303) tipik BT bulgusu, %13,2'sinde (n:54) ise atipik BT bulgusu saptandı.

Tipik BT grubunda nefes darlığı olan hasta oranı (normal BT: %11,8 vs tipik BT: %36,6 vs atipik BT: %29,6; p=0,001), normal BT grubunda ise boğaz ağrısı olan hasta oranı (normal BT: %41,2 vs tipik BT: %19,8 vs atipik BT: %22,2; p=0,005) diğer gruplardan daha yüksek saptandı. Diğer semptomların dağılımı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 15).

Tablo 15. BT bulgularına göre semptomların karşılaştırılması

Semptomlar	BT Tipi			P
	Normal n=51(%)	Tipik n=303(%)	Atipik n=54(%)	
Nefes darlığı	6(11,8)	111(36,6)	16(29,6)	0,001*
Öksürük	33(64,7)	199(65,7)	34(63,0)	0,922
Ateş	19(37,3)	124(40,9)	23(42,6)	0,847
Boğaz ağrısı	21(41,2)	60(19,8)	12(22,2)	0,005*
Balgam	1(2,0)	25(8,3)	5(9,3)	0,272
Baş ağrısı	7(13,7)	42(13,9)	9(16,7)	0,816
Kusma	-	12(4,0)	1(1,9)	0,470
Miyalji	15(29,4)	52(17,2)	7(13,0)	0,076
Artralji	6(11,8)	17(5,6)	5(9,3)	0,158
Göğüs ağrısı	4(7,8)	21(6,9)	4(7,4)	0,855
Hemoptizi	-	4(1,3)	2(3,7)	0,331
Tat kaybı	2(3,9)	25(8,3)	4(7,4)	0,671
Koku kaybı	3(5,9)	23(7,6)	3(5,6)	0,949
Bulantı	1(2,0)	16(5,3)	2(3,7)	0,786
İshal	2(3,9)	13(4,3)	1(1,9)	0,832
Halsizlik	21(41,2)	109(36,0)	14(25,9)	0,223

Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

BT bulgusu olanlarda ortanca beyaz küre sayısı (6060 vs 5440; p=0,010), nötrofil düzeyi (65,6±12,7 vs 60,3±13,8; p=0,006), NLO oranı (2,7 vs 2,3; p=0,041), CRP düzeyi (10,1 vs 3,5; p<0,001), D-dimer düzeyi (0,4 vs 0,3; p=0,031), ortanca ferritin düzeyi (126,9 vs 46,8; p<0,001) ve IL-6 düzeyi (8,9 vs 3,8; p=0,001) BT sonucu normal olanlara kıyasla yüksek saptandı.

Atipik BT grubunda ortalama hemoglobin düzeyi diğer gruplara kıyasla yüksek saptandı, tipik ve normal BT gruplarında anlamlı farklılık göstermedi (normal BT: 13,6±1,6 vs tipik BT: 13,9±1,8 vs atipik BT: 14,6±1,7; p=0,011) (Tablo 16).

Tablo 16. BT bulgularına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar bulguları	BT Tipi			p
	Normal n=51	Tipik n=303	Atipik n=54	
Beyaz küre, 10^9/L	5440 (2330-10860)	6100 (1100-18900)	6400 (3010-16010)	0,030*
Nötrofil, %	60,3±13,8	66,0±12,7	64,0±12,6	0,006*
Lenfosit, %	26,4 (5,7-75)	23,9 (3-62)	23,8 (7,1-48,3)	0,123
Nötrofil/ Lenfosit oranı	2,3 (0,2-15,1)	2,7 (0-30,4)	2,6 (0,8-11,7)	0,069
Hemoglobin, g/dL	13,6±1,6	13,9±1,8	14,6±1,7	0,011*
Trombosit, 10^9/L	231,5±59,1	230,4±80,6	251,6±89	0,193
CRP, g/L	3,5 (0,7-18,8)	10,3 (0,8-293)	7,4 (0,8-191)	<0,001*
Prokalsitonin, µg/L	0 (0-0,3)	0 (0-41,4)	0 (0-1,2)	0,069
D-dimer, mg/L	0,4 (0,1-2,4)	0,4 (0,1-35)	0,5 (0,1-6,2)	0,099
Ferritin, µg/L	46,8 (5,4-236,2)	128,1 (3,7-6584,4)	118,1 (8-690,7)	<0,001*
IL-6, pg/mL	3,8 (2,1-16,2)	8,8 (1-1200)	9,8 (1-1100)	0,003*

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

4.9. COVID-19 Teşhisinde Toraks BT Tanısal Performansı

Toraks BT bulgusu olan 357 hasta vardı (ortalama yaş: 46,6±16,6; 223 erkek ve 134 kadın). PCR sonuçlarına göre BT dağılımları Tablo 12'de detaylı olarak gösterildi. PCR sonuçları referans olarak alındığında, toraks BT'nin COVID-19 enfeksiyonunu göstermedeki duyarlılığı %77,6 olarak saptandı. Çalışmamızda hem PCR sonucu negatif olan hem de toraks BT bulgusu olmayan hasta grubunun (gerçek negatif) olmamasından dolayı, toraks BT'nin özgüllük ve doğrulukları değerlendirilemedi (Tablo 17).

BT alt tiplerine göre; COVID-19 teşhisinde tipik BT grubunda toraks BT'nin pozitif prediktif değeri (PPD) %46,5 iken, atipik BT grubunda PPD %64,8 olarak saptandı.

Tablo 17. COVID-19 teşhisinde toraks BT'nin tanısal performansı

Bulgular	Tüm popülasyon n=408(%)	BT	
		Tipik n=354(%)	Atipik n=105(%)
GP	176(77,6)	141(73,4)	35(40,7)
GN	0	0	0
YP	181(100,0)	162(100,0)	19(100,0)
YN	51(22,5)	51(26,6)	51(59,3)
Duyarlılık	77,6	73,4	40,7
%95 GA	71,5-82,8	66,6-79,4	30,2-51,8
PPD	49,3	46,5	64,8
%95 GA	47,6-51,1	44,4-48,7	58,8-70,4
EAA±SH	0,612±0,014	0,633	0,797±0,027
%95 GA	0,558-0,666	0,576-0,690	0,712-0,881
p değeri	<0,001*	<0,001*	<0,001*

GP: gerçek pozitif, GN: gerçek negatif, YP: yanlış pozitif, YN: yanlış negatif, PPD: pozitif prediktif değeri, EAA: Eğri Altındaki Alan, SH: Standart hata

5. TARTIŞMA

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmış ve hastalığın adı COVID-19 olarak kabul edilmiştir. Virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (1).

SARS-CoV-2 virüsünün kesin tanısı için boğaz ve burun sürüntüsünden elde edilen ve virus RNA'sını saptayarak tanı koyan reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi kullanılmaktadır. RT-PCR, COVİD-19 enfeksiyonunun kesin tanısını koymak için referans standart test olarak kabul edilmekle birlikte (4), hastalığın erken evresinde RT-PCR testinin yüksek yanlış negatiflik oranı enfekte hastaların hızlı teşhisini kısıtlamaktadır (5,6). Toraks BT erken evrede COVID-19 enfeksiyonunu tanımlayabilir (7,8). Toraks BT'de buzlu cam opasiteleri, multifokal yamalı konsolidasyon ve/ veya periferik dağılımlı interstisyel değişiklikler COVID-19 için tipik kabul edilmiştir. Tipik BT bulguları olan hastaların izole edilmesi ve yanlış tanıdan kaçınmak için RT-PCR testinin tekrarlanması gerekmektedir (9).

Bu çalışmamızda semptomu olan ve hastaneye yatırılan hastalarda, klinik ve laboratuvar bulguları ile RT-PCR ve toraks BT bulgularının ilişkisini ve toraks BT'nin tanısal performansını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda PCR testinin pozitiflik oranı %55,6 olup literatürdeki çalışmalarla benzer bulundu (6,129). Ayrıca tanı anında başvuran hastaların %87,5'inde toraks BT bulguları mevcuttu. Hastaların %74,3'ünde tipik, %13,2'sinde ise atipik bulgular saptandı. İlk PCR testi pozitif olanların %62,1'inde tipik toraks BT bulguları mevcuttu. Ai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ilk PCR testi pozitif olanların %60'ında tipik BT bulguları saptanmış olup çalışmamızdaki sonuçlarla benzer bulunmuştur (6). Negatif RT-PCR testi olan hastaların %89,5'i tipik toraks BT bulgularına sahipti. Ayrıca PCR testi pozitif olup COVID-19 tanısı alan toplam 227 hastamızın sadece 195'ine (%85,9) başvurudaki ilk PCR pozitifliği

ile tanı konulurken, 32'sine (%14,1) ise 2. veya 3. PCR pozitifliği ile tanı konuldu. Bu 32 hastanın ise 21'i (%65,6) tipik, 2'si (%6,2) atipik olmak üzere toplam 23 hastada (%71,8) başvuru anında BT bulgusu mevcuttu. Yapılan bir metaanalizde de başlangıçta RT-PCR negatif olup sonradan pozitifleşen hastaların %79,2'sinde toraks BT bulguları olduğu belirtilmiştir (130). Bu, toraks BT görüntülemelerinin şüpheli vakaların erken tespitinde çok faydalı olabileceği görüşünü desteklemektedir.

COVID-19 tanısından RT-PCR şu an için altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (130). RT-PCR testi COVID-19'u doğru bir şekilde tespit etmede önemli bir rol oynasa da, testin sonuçlanması için beklenen süre faydasını sınırlamaktadır (131). Yapılan bir çalışmada, 2 günden uzun süredir semptomu olan ve RT-PCR sonucu negatif olan hastalarda toraks BT'nin tanı için kullanılabileceği ileri sürülmüştür (132). Ayrıca RT-PCR testi SARS-CoV-2'yi tespit etse de, toraks BT'deki buzlu cam bulgularının hastalığı karakterize edebileceği ifade edilmiştir (133). Sürüntünün alınma şekli, transportu ve semptom süresine bağlı olarak PCR sonucu yalancı negatif gelebilir (3). Mevcut deneyimlerimize göre toraks BT'de yüksek şüpheli bulgular olan hastaların RT-PCR sonuçları 2-3 kez üst üste negatif çıkabilmektedir ve bu durum COVID-19'un erken teşhisi, tedavisi ve kontrolü için gecikmeye neden olabilmektedir. Hızla yayılan COVID-19 salgını göz önüne alındığında, amacımız; hastaları hızla izole etmek ve uygun tedavi uygulamak için şüpheli BT bulgusu olan vakaları erken tespit edebilmekti. Toraks BT'de viral pnömoni ile uyumlu bulguların tespiti, pandemi sürecinde erken tanı şansını artırmaktadır. Ancak toraks BT bulguları COVID-19 dışı diğer pnömonilere de bağlı olabilir ve bu durum COVID-19 tanısında toraks BT'nin özgüllüğünü azaltmaktadır (134). Bu noktada, negatif RT-PCR sonuçları olan hastalarda, COVID-19'u daha yüksek hassasiyetle tanımlamak için özellikle temas geçmişi, klinik semptomlar ve tipik BT bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda toraks BT'de en sık saptadığımız bulgular bilateral periferal buzlu cam görünümleri ve konsolidasyon alanlarıydı. Yapılan çalışmalarda da benzer bulgular saptanmıştır (6,9,130,135-138). Başvuru anında çekilen akciğer grafisinde pnömoni odakları gözden kaçabilmekte ve bu da akciğer grafisinin normal olarak yorumlanmasına neden olmaktadır. Ayrıca COVID-19 hastalarının %30'unda ARDS gelişmektedir ve bu her zaman akciğer grafisi ile doğrulanamamaktadır (72,139).

Çalışmamızda 113 hastaya akciğer grafisi çekildi. Bu 113 hastanın sadece 50'sinde (%44,2) akciğer bulgusu saptanırken, 63'ünde (%55,8) akciğer grafisi normal olarak yorumlandı. Ancak akciğer grafisi normal olan 63 hastanın 59'unda (%93,6) toraks BT bulgusu saptandı. Akciğer grafisi bulgusu olan 50 hastanın da 49'unda (%98) toraks BT bulgusu varken, sadece 1'inde (%2) toraks BT'si normal olarak değerlendirildi. Bu noktada özellikle şüpheli temas öyküsü ve semptomu olan hastalarda, akciğer grafisi normal olsa bile tanı anında çekilen toraks BT ile pnömoni odakları erken dönemde saptanabilmekte ve bu da başvuru anında toraks BT görüntülemelerinin faydasını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda BT bulgusu olan hastaların yaş ortalaması, BT sonucu normal olan gruba göre yüksek saptandı (46,6±16,6 vs 35,8±13,8; p<0,001). Erkek cinsiyet (BT bulgusu olan %62,5; BT sonucu normal olan %41,2; p=0,006) ve komorbidite varlığı (BT bulgusu olan %38,1; BT sonucu normal olan %19,6; p=0,012) BT bulgusu olanlarda anlamlı olarak yüksekti. Literatürde yapılan bir çalışmada da yaş ortalaması yüksek olanlarda ve komorbidite varlığında BT bulgularının daha fazla olduğu saptanmıştır (140). Li ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da komorbiditesi olan yaşlı hastalarda COVID-19'a bağlı daha şiddetli klinik semptomlar görülme sıklığının arttığı ifade edilmiştir. Buna bağlı olarak da yaşlı hastalarda daha kötü prognoz ve mortaliteye sahip olduğu bulunmuştur (141). Türkiye'de vakaların cinsiyet dağılımına bakıldığında erkeklerde vaka görülme sıklığının kadınlara oranla %9 daha fazla olduğu görülmektedir. Aynı şekilde ölümlerin %66,1'i erkek ve %33,9'unun kadın olduğu tespit edilmiştir (142). Benzer şekilde diğer ülkelerde de erkek ölümleri daha çok görülmektedir (143-145). COVID-19'a bağlı gelişen viral pnömoniler, ileri yaş, erkek cinsiyet ve komorbidite varlığında daha şiddetli seyretmekte ve bu grupta mortalite oranları artmaktadır. PCR testinin yalancı negatiflik oranı göz önüne alınırsa, tanı anında PCR sonucu negatif gelebilmekte ve pnömoni odakları akciğer grafisinde gözden kaçabilmektedir. Bu hasta grubunda pnömoni görülme oranı daha yüksek olup erken hospitalizasyon ve yakın takip oldukça önemli olmaktadır. Klinik deneyimlerimiz bize gösterdi ki; ileri yaş ve erkek cinsiyette hastalık hızla progrese olup, sitokin fırtınası sonucu ARDS tablosu gelişebilmektedir. Bu noktada başvuru anında toraks BT çekilmesi hastalığın erken teşhis ve tedavisi açısından çok kıymetlidir.

Çalışmamızda en sık saptanan semptomlar sırası ile öksürük (%65,2), ateş (%40,7), halsizlik (%35,3), nefes darlığı (%32,6), boğaz ağrısı (%22,8), miyalji (%18,1), baş ağrısı (%14,2), tat kaybı (%7,6), balgam (%7,6), koku kaybı (%7,1), göğüs ağrısı (%7,1), artralji (%6,9), bulantı (%4,7), ishal (%3,9), hemoptizi (%1,5) ve kusma (%0,2) şeklindeydi. Nefes darlığı PCR-/BT+ olan hasta grubunda, baş ağrısı PCR+/BT+ grupta ve boğaz ağrısı ile miyalji semptomu ise PCR+/BT- grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Özellikle nefes darlığı olan hastalarda erken dönemde toraks BT çekilmesi ve bu hastaların pnömoni yönünden değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Lenfopeni, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda yaygın bir bulgudur ve virüse karşı kusurlu bir immün yanıtı temsil ettiğine inanılmaktadır (146). Yapılan bir çok çalışmada PCR ile doğrulanmış COVID-19 hastalarında lenfopeni saptanmıştır (87,147). Bizim çalışmamızda da PCR testi pozitif olanlarda ortanca lenfosit sayısı yüksek saptandı. Bunun nedeninin çalışmamızda tanı anındaki ilk değerlerin alınması olabileceğini düşündük. Başvuru zamanına bağlı olarak lenfopeni derecesi değişebilmektedir.

Lökositoz, nötrofili, lenfositoz veya her ikisini temsil etmesine bakılmaksızın, COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların az bir kısmında görülür ve bakteri enfeksiyonu veya süperinfeksiyonun habercisi olabilmektedir (146). Yapılan bir meta-analizde, hafif ile orta derecede hastalığı olan hastaların % 4.8'inde, şiddetli hastalığı olan hastaların ise % 11.4'ünde lökositoz saptandığı belirtilmiştir (146). Mevcut veriler nötrofilinin, COVID-19 ve SARS gibi ilişkili enfeksiyonlarda önemli bir patogenetik role sahip olan sitokin fırtınası ve hiperinflamatuvar durumun bir ifadesi olduğunu düşündürmektedir (72,85,123,148). Nötrofili, üst üste binen bakteriyel enfeksiyonu da gösterebilir (146). Örneğin, Fan ve arkadaşları, hastanede yatış sırasında yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda nötrofilinin yaygın olduğunu belirtti (149). Bizim çalışmamızda da PCR pozitif hastalarda ortanca beyaz küre sayısı ve ortalama nötrofil düzeyi PCR testi negatif olanlara göre düşük saptanırken, tipik BT bulguları olan hastalarda normal BT sonucu olanlara göre yüksek saptandı.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), hızlı ve basit bir şekilde elde edilen ve çeşitli patolojik durumlarda prognozu öngören sistemik inflamasyonun bir belirtecidir (150,151). Yakın zamanda, toplum kökenli pnömonide NLO'nun CRP, beyaz kan hücresi sayısı ve nötrofil sayısı gibi geleneksel enfeksiyon belirteçlerinden daha büyük prognostik güce sahip olduğu bulunmuştur (152,153). COVID-19'un erken aşamasında, periferik kandaki toplam lökosit sayısı normal veya azalırken, lenfosit sayısı azalır (154). Bununla birlikte, hastalık ilerledikçe lenfosit sayısının nasıl değiştiği net değildir. Yapılan bir çalışmada hem başlangıç hem de tepe nötrofil-lenfosit oranının enfeksiyon belirteçleri (CRP, PCT) ile iyi bir korelasyona sahip olduğu bulunmuş (155). Bu nedenle enfeksiyonun ciddiyetini değerlendirmek için temel olarak kullanılabilir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak PCR-/BT+ grupta diğer gruplara kıyasla NLO yüksek saptandı.

D-Dimer, fibrinin hidrolizinde oluşan özel bir bozunma ürünüdür ve kanda pıhtılaşma durumu ve tromboz varlığının bir göstergesi olarak kabul edilir (156-158). Bazı çalışmalarda pnömoni hastalarında d-dimer düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. D-dimer, COVID-19'da hastalığın prognozunun ve ciddiyetinin yararlı göstergeleridir (159). Başvuru sırasındaki d-dimer seviyeleri, hastane içi yüksek mortaliteye sahip hastaları ayırt etmek için kullanılabilir (160). D-dimer düzeyi, COVID-19 tanılı kritik hastalarda periferik kan damarlarında pıhtılaşma bozuklukları ve mikrotrombotik oluşum süreci nedeni ile önemli ölçüde artmıştır (154). Bizim çalışmamızda d-dimer düzeyinde anlamlı yükseklik saptanmamıştır. Bunun nedeninin hastaların başvuru anındaki ilk değerlerinin alınması ve takipleri sırasında tekrarlayan ölçümlerin çalışmamıza dahil edilmemesi olduğunu düşündük.

İnflamatuvar yanıt COVID-19'da kritik bir rol oynar ve inflamatuvar sitokin fırtınası COVID-19'un şiddetini artırır (161-163). Sitokin fırtınasının COVID-19'da ciddi komplikasyonlara ve ölüme yol açabileceği bulundu. IL-6, hücre sinyalleşmesini ileten ve bağışıklık hücrelerini düzenleyen çok işlevli bir sitokindir. Bu faktör, çoklu biyolojik fonksiyonları olan güçlü bir proinflamatuvar etkiye sahiptir ve inflamasyon, tümör ve hematolojik hastalıklarda önemli bir rol oynar (164,165). IL-6, sitokin fırtınaları için birincil tetikleyicidir. Yang ve arkadaşları (161), periferik kan IL-6 seviyelerinin, COVID-19 hastalığının ilerlemesini tahmin etmek için bağımsız bir faktörü olarak kullanılabileceğine dikkat

çekmiştir. Yapılan bir meta-analizde, artmış IL-6 düzeylerinin yoğun bakıma kabul, ARDS ve ölüm dahil olmak üzere olumsuz klinik sonuçlarla önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (166). Liu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da toraks BT tutulumu olan hastaların tedaviden önce ve sonra IL-6 düzeyleri değerlendirilmiş ve toraks BT'deki iyileşme ile uyumlu olarak IL-6 düzeyinde önemli derecede azalma olduğu gösterilmiştir (167). Bizim çalışmamızda da toraks BT bulguları olan hastalarda IL-6 düzeyi yüksek saptandı. IL-6 düzeyinin yüksek çıktığı hastalarda tanı anında toraks BT çekilmesi, hastalık ciddiyetinin erken dönemde fark edilmesine ve sitokin fırtınası gelişmeden tedavi edilmesine olanak sağlayabilir.

CRP, karaciğerde IL-6 tarafından indüklenen spesifik olmayan bir akut faz proteinidir ve inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarının hassas bir biyobelirtecidir (168). Akut inflamatuvar yanıt sırasında hızla ve önemli ölçüde artar (169,170). CRP'nin tek başına veya diğer belirteçlerle kombinasyon halinde yükselmesi, bakteriyel veya viral enfeksiyonlara bağlı olabilir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların% 75-93'ünde, özellikle de ağır hastalıkta arttığı tespit edilmiştir (171). Bizim çalışmamızda ise bütün gruplarda CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı.

Ferritin inflamatuvar durumlarda yükselen bir akut faz reaktanıdır (172). Bununla birlikte, son çalışmalar, dolaşımdaki artmış ferritin seviyelerinin sadece bir akut faz tepkisini yansıtmadığını, aynı zamanda bir sitokin fırtınasının gelişmesine katkıda bulunarak inflamasyonda kritik bir rol oynadığını ileri sürmektedir (172). Serum ferritin düzeylerinin COVID-19 hastalığının şiddeti ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır (173). Yapılan bir meta-analizde, COVID-19 hastalarındaki ferritin düzeylerinin hastalığın ciddiyetinin yanı sıra, hastaların yaş, cinsiyet ve komorbidite varlığına göre de değiştiğini göstermektedir (174). Bizim çalışmamızda özellikle BT bulgusu olanlarda ferritin seviyeleri, BT sonucu normal olanlara göre yüksek saptandı. Ferritinin yüksek çıktığı hastalarda başvuru anında toraks BT çekilmesi pnömoninin erken dönemde tespit edilmesinde yardımcı olabilir.

Prokalsitonin, hormonal aktivitesi olmayan bir glikoproteindir ve kalsitoninin öncüsüdür (175,176). Prokalsitonin seviyeleri bakteriyel enfeksiyonlarda artarken,

viral enfeksiyonlarda ise nispeten düşüktür ve bu nedenle bakteriyel ve viral enfeksiyonları ayırt etmek için kullanılabilir (177). .İlk başvuruda COVID-19 hastalarının çoğunda normal aralıkta prokalsitonin seviyeleri vardır (72). Yüksek prokalsitonin seviyeleri, şiddetli COVID-19 hastalarında eşlik eden bakteriyel enfeksiyonları düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak başvuru anında prokalsitonin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmadı.

Çalışmamızın sonucuna göre RT-PCR sonuçları referans alındığında toraks BT'nin COVID-19 enfeksiyonunu göstermedeki duyarlılığı %77,6 olarak saptandı. He ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da duyarlılık %77 olarak bulunmuş olup çalışmamızı desteklemektedir (178). Yapılan başka bir çalışmada da toraks BT'nin duyarlılığı %97, özgüllüğü %25 ve doğruluğu %68 olarak saptanmıştır (6). Çalışmamızda toraks BT bulguları %77,6 duyarlılık göstermekle birlikte bu duyarlılığın daha çok tipik BT bulgularında olduğunu görüyoruz. Atipik BT bulgularına sahip hasta sayısının azlığı bu farklılıkta önemli bir kısıtlamadır. Çalışmamızda hem PCR sonucu negatif olan hem de toraks BT bulgusu olmayan hasta grubunun (gerçek negatif) olmamasından dolayı, toraks BT'nin özgüllük, doğruluk ve negatif prediktif değeri değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda toraks BT sonuçları, COVID-19'u tespit etmede anlamlı bulunmuştur. Şu an için RT-PCR testi altın standart tanı aracı olmaya devam etmektedir; ancak negatif PCR sonucuna rağmen, temas geçmişi, klinik semptomlar ve toraks BT bulgularının birlikte değerlendirilmesinin enfeksiyonun önlenmesi ve izolasyon süreci açısından önemli olacağını düşünüyoruz. Ayrıca sürüntünün alınma şekli, transportu, semptom süresi gibi nedenlere bağlı olarak PCR testinin yalancı negatif sonuç vermesi de göz önünde bulundurulmalıdır. Buna bağlı olarak da özellikle mortalitenin yüksek olduğu ileri yaş, erkek cinsiyet ve komorbidite varlığında PCR sonucu negatif bile olsa başvuru anında toraks BT çekilmesi hastalığın erken teşhis ve tedavisi açısından çok kıymetlidir.

7. KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 29 Haziran 2020, Ankara.
2. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Radiology 2020;295:715-721 https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/32053470
3. Wikramaratna P, Paton RS, Ghafari M, Lourence J. Estimating false-negative detection rate of SARS-CoV-2 by RT-PCT. MedRxiv 2020.04.05.20053355 doi:https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20053355
4. Chinese Society of Radiology. Radiological diagnosis of new coronavirus infected pneumonitis: Expert recommendation from the Chinese Society of Radiology (First edition). Chin J Radiol, 2020,54(00): E001-E001. doi: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.0001.
5. Chan JF, Yuan Z, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020;395:514–523.
6. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020;296:E32-E40. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642.
7. Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. Radiology. 2020;295:16-17. doi: 10.1148/radiol.2020200241.
8. Pan Y, Guan H. Imaging changes in patients with 2019-nCov. Eur Radiol 2020;1–2
9. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, Zeng B, Li Z,Li X Li H. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT?

European Journal of Radiology 2020 March 11. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961

10. Snijder EJ, Bredenbeek PJ, Dobbe JC, Thiel V, Ziebuhr J, Poon LL, Guan Y, Rozanov M, Spaan WJ, Gorbalenya AE. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. J Mol Biol 2003;331:991–1004
11. Memikoğlu O, Genç V. Covıd-19, Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi; 2020:258
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 7 Aralık 2020, Ankara.
13. Christopher J. Burrell, Colin R. Howard and Frederick A. Murphy, editors. Fenner and White's Medical Virology. 5th Edition. Academic Press; 2017.
14. Baker SC. Desk of Encyclopedia of General Virology. 2008:445-453
15. Sturman LS, Holmes KV, Behnke J. Isolation of coronavirus envelope glycoproteins and interaction with the viral nucleocapsid. J Virol 1980;33:449-462
16. Siddell SG. The Coronaviridae. New York, USA.: Plenum Press; 1995
17. Tan YJ, Lim SG, Hong W. Characterization of viral proteins encoded by the SARS-coronavirus genome. Antiviral Res 2005;65:69-78
18. Gallagher TM, Buchmeier MJ. Coronavirus Spike proteins in viral entry and pathogenesis. Virology 2001;279:371-374
19. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral Spike protein. Viruses;2004:1011-1033
20. https://www.gisaid.org/, son erişim tarihi: 20.01.2020
21. Bartlam M, Yang H, Rao Z. Structural insights into SARS coronavirus proteins. Curr Opin Struct Biol 2005; 15(6): 664-672.
22. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. Adv Virus Res 2006;66:193-292

23. Satija N, Lal SK. The molecular biology of SARS coronavirus. Ann N Y Acad Sci 2007;1102:26-38

24. Liao Y, Yuan Q, Torres J, Tam JP, Liu DX. Biochemical and functional characterization of the membrane association and membrane permeabilizing activity of the severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein. Virology 2006;349:264-275

25. Raamsman MJ, Locker JK, de Hooge A, de Vries AA, Griffiths G, Vennema H, Rottier PJ. Characterization of the coronavirus mouse hepatitis virus strain A59 small membrane protein E. J Virol 2000;74:2333-2342

26. King B, Potts BJ, Brian DA. Bovine coronavirus hemagglutinin protein. Virus Res 1985;2:53-59

27. Lissenberg A, Vrolijk MM, van Vliet ALW, Langereis MA, de Groot-Mijnes JD, Rottier PJM, de Groot RJ. Luxury at a cost? Recombinant mouse hepatitis viruses expressing the accessory hemagglutinin esterase protein display reduced fitness in vitro. J Virol 2005;79:15054-15063

28. Shieh CK, Lee HJ, Yokomori K, La Monica N, Makino S, Lai MM. Identification of a new transcriptional initiation site and the corresponding functional gene 2b in the murine coronavirus RNA genome. J Virol 1989;63:3729-3736

29. Wuhan Municipal Health Commission (2019) Report of clustering pneumonia of un-known etiology in Wuhan City. http://wjw.wu-han.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989 [in Chinese] (accessed 10 April 2020).)

30. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020;10.1038/s41586-020-2196-x.

31. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 22. 11 February 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-re-ports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2 (accessed 10 April 2020).

32. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 11. 31 January 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-re-ports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4 (accessed 10 April 2020).

33. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report. 11 March 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-open-ing-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-March-2020 (accessed 10 April 2020)

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

35. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2013;11:836-848.

36. Zumla A, Hui DS and Perlman S. Middle East respiratory syndrome. Lancet 2015;386:995-1007

37. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. Int J Antimicrob Agents 2020;55:1-8. doi: 10.1016/ j.ijantimicag.2020.105951.

38. Kurtulus B, Ozlu T. New Coronavirus: SARS-CoV-2. Mucosa 2020;3:1-4. doi: https://doi.org/10.33204/mucosa.706906

39. https://twitter.com/VirusesImmunity/status/1238475009712160769

40. T.C.Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı 12 Nisan 2020, Ankara.

41. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. UpToDate. (https://www.uptodate.com/con-tents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-di-agnosis-and-prevention) (Accessed 10 April 2020).

42. World Health Organization. Novel coronavirus situation report-2.January 22,2020.

https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200122-sitrep 2-2019-ncov.pdf (Accessed on April 5,2020).

43. Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. J Hosp Infect 2016;92:235–250.

44. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. Arch Pathol Lab Med 2020;10.5858/arpa.2020-0901-SA.

45. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054–1062.

46. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. N Engl J Med 2020;382:970–971.

47. Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. Science, 3. February 3, 2020. https://www.science-mag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong (Accessed on February 04, 2020).

48. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. The Journal of Infectıous Disease 2020;XX:1-5

49. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med 2020;382:1177–1179.

50. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases 2020, Mar 12;S1201-9712(20)30136-3. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017

51. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323:1239-1242.

52. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The Coronavirus Spike Protein is a Class I Virus Fusion Protein: Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex. J Virol 2003;77:8801-8811

53. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission and characteristics of human coronaviruses. Journal of Advanced Research 2020;24:91–98.

54. Jiang S, Lu.L, Liu Q, Xu W, Du L. Receptor-Binding Domains of Spike Proteins of Emerging or Re-emerging Viruses as Targets for Development of Antiviral Vaccines. Emerging Microbes and Infections 2012;1: 1-8.

55. Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe Acute Respiratory Syndrome. Nature Medicine Supplement 2004;10:88-97

56. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. The Journal of Pathology 2004;203:631-637

57. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003;426:450-454

58. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature 2005;436:112-116

59. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nature Medicine 2005;11:875-879

60. Chan KH, Poon LL, Cheng VC, Guan Y, Hung IF, Kong J, et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS. Emerg Infect Dis 2004;10:294-29

61. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet 2003;361:1767-1772

62. Farcas GA, Poutanen SM, Mazzulli T, Willey BM, Butany J, Asa SL, et al. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus. Journal of Infectious Diseases 2005;191:193-197

63. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci. 2020;63:457–460.

64. Li B, Si HR, Zhu Y, Yang XL, Anderson DE, Shi ZL, et al. Discovery of Bat Coronaviruses through Surveillance and Probe Capture-Based Next-Generation Sequencing. mSphere. 2020;5:1-10

65. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. Journal of Virology 2020;94:e00127-20.

66. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. Viruses 2020;12:135.

67. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. BioRxiv. 2020:2020.01.31.929042. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1

68. Liu J, Wu P, Gao F, Qi J, Kawana-Tachikawa A, Xie J, et al. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. J. Virol. 2010;84:11849-11857.

69. Ak G. Coronavirüs hastalığı (COVID-19) ve Akciğer: Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Bilmesi Gerekenler; Eurasian Journal of Pulmonology, 2020

70. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clinical Infectious Diseases 2020;17:2027–2034

71. Zhe Xu, Lei Shi, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet 2020;8:420–422.

72. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497–506.

73. Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJ, van der Meulen J, Koerten HK et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex, J. Virol. 2006;80:5927-5940.

74. Menachery VD, Schäfer A, Burnum-Johnson KE, Mitchell HD, Eisfeld AJ, Walters KB, et al. MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 2018;115:E1012-E1021.

75. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England Journal of Medicine 2020;382:1708-1720

76. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Es-timation and Application. Annals of Internal Medicine 2020;172:577-582. doi:10.7326/M20-0504

77. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. New England Journal of Medicine 2020;382:1199–1207.

78. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clinical Infectious Diseases 2020;71:769-777

79. Wang C, Horby P, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet 2020;395:470-473

80. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323(11):1061-1069 doi: 10.1001/jama.2020.1585.

81. Dong X, Cao Y, Lu X, Zhang J, Du H, Yan Y, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. Allergy 2020;75(7):1699-1709.

82. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Science China Life Sciences 2020;63(5):706-711.

83. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. The Journal of Infectious Diseases 2020;221(11):1770-1774

84. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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;180(7):934-943

85. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507–513

86. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. Journal of Translational Medicine 2020;18(1):206

87. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. The New England of Journal Medicine 2020;382(8):727-733.

88. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. Radiology 2020;295:22–23.

89. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: Relationship to negative RT-PCR testing. Radiology 2020;296(2):E41-E45

90. Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020; 2(1):e200028

91. Wu Y, Xie Yl, Wang X. Longitudinal CT findings in COVID-19 pneumonia: Case present-ing organizing pneumonia pattern. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020;2:e200031.

92. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. European Radiology 2020;30(6):3306-3309.

93. Ng M, Lee EYP, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging profile of the COVID-19 infection: Radiologic findings and literature review. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020; 2(1):e200034

94. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Bin Song. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. European Radiology 2020; 30(8):4381-4389.

95. Li X, Zeng X, Liu B, Yu Y. COVID-19 infection presenting with CT halo sign. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020;2:e200026.

96. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: A multinational consensus statement from the Fleischner Society. Chest 2020; 158(1):106-116

97. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329

98. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020; 323(18):1843-1844.

99. Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. Lancet 2020;395:1101–1102.

100. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi 9 Ekim 2020

101. Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. Favipiravir Observational Study Group. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf

102. Chen C, Huang J, Cheng Z, Zhang Y, Cheng Z et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv preprint 2020 doi:https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432

103. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorovo AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 9]. Clinical Infectious Diseases 2020;ciaa1176. doi:10.1093/cid/ciaa1176

104. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi 7 Kasım 2020

105. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical Infectious Diseases 2020; 71(15):732-739.

106. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;30:269–271.

107. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus disease 2019 treatment: A review of early and emerging options. Open Forum Infectious Diseases 2020;7(4):ofaa105. doi: 10.1093/ofid/ofaa105.

108. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS- CoV-2 infection in vitro. Cell Discov 2020;6:16.

109. 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; 14(1):72-73

110. Gbinigie K, Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. BJGP Open 2020;4(2):bjgpopen20X101069. doi:10.3399/bjgpopen20X101069.

111. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electro-cardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. Rheumatology (Oxford) 2007;46:808–810.

112. Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, et al. Virological and clinical cure in Covid-19 Patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. Journal of Medical Virology 2020;92(7):776-785

113. Uyeki TM. Oseltamivir treatment of influenza in children. Clinical Infectious Diseases 2018;66:1501–1503.

114. Choy KT, Yin-Lam Wong A, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Yan Hiu KP, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARSCoV-2 replication in vitro. Antiviral Research 2020;178:104786

115. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). JAMA 2020;323(18):1824-1836

116. Mentré F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, Keita S, Lamballerie X, et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virüs disease. Lancet 2015;15(2):150-151.

117. De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. Chem Asian J 2019;14:3962–3968.

118. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. Pharmacol Ther 2020;209:107512.

119. Du YX , Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. Clin Pharmacol Ther 2020;108(2):242-247

120. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discoveries & Therapeutics 2020;14:58-60.

121. Kamps BS and Hoffmann C. The new mini-textbook by Kamps & Hoffmann. Steinhauser Verlag. Second Edition (6 April 2020). s115.

122. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid -19 Rehberi. 14 Nisan 2020, Ankara

123. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395:1033-1034.

124. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. J Med Virol 2020;92(7):814-818.

125. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA 2020;117(20):10970-10975

126. Joseph T, Moslehi MA. International pulmonologist's consensus group on COVID-19. 2020. s 21.

127. Wilson KC, Chotirmall SH, Bai C, Rello J. COVID-19: Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence. Last updated April 3,2020. Available at www.thoracic.org/professionals/clinicalresources/ disease-related-resources/covid-19- guidance.pdf.

128. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.

129. Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. medRxiv February 17, 2020. https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493.

130. Karam M, Althuwaikh S, Alazemi M, Abul A, Hayre A, Alsaif A, et al. Chest CT versus RT-PCR for the Detection of COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies, medRxiv December 12,2020 doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20136846

131. China National Health Commission website. Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment, ed. 7. kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html. Accessed April 10, 2020

132. Waller JV, Kaur P, Tucker A, Lin KK, Diaz MJ, Henry TS, et al. Diagnostic Tools for Coronavirus Disease (COVID-19): Comparing CT and RT-PCR Viral Nucleic Acid Testing, American Journal of Roentgenology 2020;215:834-838.

133. Lei J, Li J, Li X, Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. Radiology 2020;295(1):18

134. Y Li, L Xia. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management, AJR Am. J. Roentgenol 2020;214(6):1280-1286.

135. Besutti G, Rossi PG, Iotti V, Spaggiari L, Bonacini R, Nitrosi A, et al. Accuracy of CT in a cohort of symptomatic patients with suspected COVID-19 pneumonia during the outbreak peak in Italy. European radiology 2020;30(12):6818-6827.

136. Gaia C, Chiara CM, Silvia L, Chiara A, Giulia B, Silvia P, et al. Chest CT for early detection and management of coronavirus disease (COVID-19): a report of 314 patients admitted to Emergency Department with suspected pneumonia. La radiologia medica 2020;29:1-2.

137. Guillo E, Gomez IB, Dangeard S, Bennani S, Saab I, Tordjman M, et al. COVID-19 pneumonia: Diagnostic and prognostic role of CT based on a retrospective analysis of 214 consecutive patients from Paris, France. European Journal of Radiology 2020;131:109209.

138. Ma H, Hu J, Tian J, Zhou X, Li H, Laws MT, et al. A singlecenter, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation. BMC medicine. 2020;18:1-1.

139. Gattinoni L, Caironi P, Valenza F, Carlesso E. The role of CT-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome. Clinics in chest medicine. 2006;27(4):559-70.

140. Chen Z, Fan H, Cai J, Li Y, Wu B, Hou Y, et al. High-resolution computed tomography manifestations of COVID-19 infections in patients of different ages. Eur J Radiol. 2020;126:108972 (doi:10.1016/j.ejrad.2020.108972).

141. Li W, Fang Y, Liao J, Yu W, Yao L, Cui H, et al. Clinical and CT features of the COVID-19 infection: comparison among four different age groups. Eur Geriatr Med. 2020;11(5):843-850

142. Yıldırım C. Covıd-19: Cinsiyet Bağlamında Değerlendirme, Sosyal Hizmet Dergisi, 2020/2 Temmuz-Aralık:94-97

143. Koptyug, E. Number of coronavirus (COVID-19) deaths in Germany in 2020, by gender and age. Erişim tarihi: 15 Haziran 2020, https://www.statista.com/

144. Koyuncu H. İtalya'da Covid-19'dan ölenlerle ilgili veriler ne söylüyor? Yaş, cinsiyet dağılımı, hastalıklar. Erişim tarihi: 13 Haziran 2020, https://tr.euronews.com/

145. Innovation, U.R. "Sex, gender and COVID-19. Coronavirus: the science explained". Coronavirus: the science explained. Swindon 2020. https://coronavirusexplained.ukri.org/en/article/cad0007/

146. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. Clin Chem Lab Med. 2020; 58(7):1063-1069

147. Frater JL, Zini G, D'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory, International Journal of Laboratory Hematology 2020;42:11-18 doi:10.1111/ijlh.13229

148. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71(15):762-768

149. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol. 2020;95(6):E131-E134.

150. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakır O, Zararsız G, Küçük H, Gürsoy Ş, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. J Clin Lab Anal. 2013;27(1):72–6.

151. Huang H, Wan X, Bai Y, Bian J, Xiong J, Xu Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of T stages in hilar cholangiocarcinoma. Cancer Manag Res. 2019;11:5157–5162.

152. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, Gageldonk-Lafeber AB, Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. PLoS One 2012;7(10):e46561.

153. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, Alaimo S, Pisano M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an emerging marker predicting prognosis in elderly adults with communityacquired pneumonia. J Am Geriatr Soc. 2017;65(8):1796–1801.

154. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res. 2020;7(1):4

155. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19, Respiratory Research 2020;21:169; https://doi.org/10.1186/s12931-020-01428-7

156. Gorjipour F, Totonchi Z, Gholampour Dehaki M, Hosseini S, Tirgarfakheri K, Mehrabanian M, et al. Serum levels of interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, and tumor necrosis factor-α, renal function biochemical

parameters and clinical outcomes in pediatric cardiopulmonary bypass surgery. Perfusion 2019;34(8):651-659.

157. Guo SC, Xu CW, Liu YQ, Wang JF, Zheng ZW. Changes in plasma levels of thrombomodulin and D-dimer in children with different types of mycoplasma pneumoniae pneumonia. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2013;15(8):619–622

158. Inoue AY, Akutsu K, Yamamoto T, Kawanaka H, Kitamura M, Murata H, et al. A fever in acute aortic dissection is caused by endogenous mediators that influence the extrinsic coagulation pathway and do not elevate Procalcitonin. Intern Med. 2016;55(14):1845–1852.

159. Perlman S. Another decade, another coronavirus. N Engl J Med. 2019;382:760-762.

160. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1324-1329

161. Yang PH, Ding YB, Xu Z, Pu R, Li P, Yan J, et al. Epidemiological and clinical features of COVID-19 patients with and without pneumonia in Beijing, China. Medrxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.02.28.20028068.

162. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. Lancet. 2020;395:e35–e36. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30305-6.

163. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. Journal of Clinical Virology 2020;127:104370 https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370

164. Koji T, Michael K. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. Semin. Immunol. 2014;26:54–74.

165. Lai HS, Lin WH, Lai SL, Lin HY, Hsu WM, Chou CH, et al. Interleukin-6 mediates angiotensinogen gene expression during liver regeneration. PLoS One. 2013;8(7):e67868 doi: 10.1371/journal.pone.0067868.

166. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and metaanalysis, Rev Med Virol. 2020;30(6):1-9

167. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. medRxiv 2020; doi: https:// doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769

168. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J. Clin. Invest. 2013;111:1805–1812. doi: 10.1172/JCI18921.

169. Mooiweer E, Luijk B, Bonten MJ, Ekkelenkamp MB. C-Reactive protein levels but not CRP dynamics predict mortality in patients with pneumococcal pneumonia. J. Infect. 2011;62:314–316. doi: 10.1016/j.jinf.2011.01.012.

170. Hahn WH, Song JH, Kim H, Park S. Is procalcitonin to C-reactive protein ratio useful for the detection of late onset neonatal sepsis? J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2018;31:822–826. doi: 10.1080/14767058.2017.1297410.

171. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1131-1134.

172. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. Int Immunol. 2017;29(9):401–409.

173. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. medRxiv 2020.03.01.20029769; doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769

174. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Diaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis, European Journal of Epidemiology 2020;35:763–773 https://doi.org/10.1007/s10654-020-00678-5

175. Saeed K, Dale AP, Leung E, Cusack T, Mohamed F, Lockyer G, et al. Procalcitonin levels predict infectious complications and response to treatment in patients undergoing cytoreductive surgery for peritoneal malignancy. Eur. J. Surg. Oncol. 2016;42:234–243.

176. Choi JJ, McCarthy MW. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. Expert Rev. Mol. Diagn. 2018;18:27–34. doi: 10.1080/14737159.2018.1407244.

177. Rodríguez A, Reyes LF, Monclou J, Suberviola B, Bodí M, Sirgo G, et al. Relationship between acute kidney injury and serum procalcitonin (PCT) concentration in critically ill patients with influenza infection. Med. Intensiva. 2018;42:399–408. doi: 10.1016/j.medin.2017.12.004.

178. He JL, Luo L, Luo ZD , Lyu JX, Ng MY, Shen XP,et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China, RespiratoryMedicine2020;168:105980.doi:10.1016/j.rmed.2020.105980.