

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN VİRAL PNÖMONİLİ
HASTALARDA SERUM ACE (ANJİYOTENSİN
DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM) DÜZEYİ VE ACE GEN
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TARIK GÖREN**

**DANIŞMAN
PROF.DR. İBRAHİM TÜRKÇÜER**

DENİZLİ-2022

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN VİRAL PNÖMONİLİ
HASTALARDA SERUM ACE (ANJİYOTENSİN
DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM) DÜZEYİ VE ACE GEN
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TARIK GÖREN**

**DANIŞMAN
PROF.DR. İBRAHİM TÜRKÇÜER**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 24.11.2020 tarih ve 2020TIPF027 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2022

TEŞEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlık yolunda geçirdiğim asistanlık serüvenimin başlangıcından sonuna kadar eğitimimin her basamağında katkısı olan, bu süreçte öğrendiklerimi bilimsel olarak katkıya dönüştürmeyi bana öğreten ve özverisini hiçbir zaman esirgemeyen hep örnek aldığım ve alacağım, benim gibi sayısız acil tıp asistanı ve uzmanının rol modeli Sn. Prof. Dr. İbrahim TÜRKCÜER'e;

Bilgi ve deneyimine her başvurduğumda vakit ayıran, bir hekimin sahip olması gereken özgüveni ve vizyonu öğrendiğim Sn. Prof. Dr. Bülent ERDUR'a;

Desteğini hep yanımda hissettiğim, beraber çalışmış olmaktan çok mutlu olduğum, duruşu ve prensipleriyle bizi bilime ve araştırmaya yönlendiren, çalışmanın devamı boyunca desteğini esirgemeyen ve bilgisinden faydalandığım Sn. Doç. Dr. Atakan YILMAZ'a;

Sadece bir hoca değil bir abi olan, meslek ve meslek dışı tecrübeleriyle bize yol gösteren, her türlü sorunumuzda bizi destekleyip arkamızda duran, acil servise bakış açımı değiştiren Sn. Doç. Dr. Mert ÖZEN'e;

Zorda olduğumuz her anımda yanımda olan, iletişimi ve sempatikliğiyle, her zaman bize arkadaş gibi yaklaşan, pratik tecrübesiyle Sn. Doç. Dr. Murat SEYİT'e;

Odasının kapısı her zaman açık olan ve bizi hep güler yüzüyle karşılayan acil servisin ablası Dr. Öğr. Üye. Alten OSKAY'a;

Her şeyin ötesinde güzel kızım Ela'nın annesi Hatice ÇETİN GÖREN ve aileme; bir parçası olmaktan gurur duyduğum, hep özleyeceğim, zor zamanları daha dayanılır kılan acil servis asistanlarına; beraber takım olarak çalıştığım tüm personel, sekreter ve hemşirelere; sevgi ve saygılarımı sunar, çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.VİRAL PNÖMONİ TANIMI.....	2
2.1.1. Etiyolojisi.....	2
2.1.2. Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Etken	6
2.1.4.Bulaş	10
2.1.5. Fizyopatolojisi	11
2.1.6.Risk Faktörleri	14
2.1.7.Tanı	15
2.1.8.Klinik	15
2.1.9. Tanısal Laboratuvar Testler	18
2.1.11. Görüntüleme	23
2.1.12. Hastane yatış endikasyonları	32
2.1.13. Pnömoni şiddet skorlama sistemleri	33
2.1.14.Covid-19 Tedavisi.....	35
2.1.16. Covid- 19’da sitokin fırtınası tedavisi	39
2.1.17. Covid- 19’da antikoagülan tedavi.....	40
2.1.18. Covid-19 ve Aşı.....	41
3. ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE) ve SARS-COV2.....	43
GEREÇ VE YÖNTEM	46
İSTATİKSEL ANALİZ	48
BULGULAR.....	49
TARTIŞMA	62
SONUÇ	74
KAYNAKLAR	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devleti
ACE2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
ALT	: Alanin aminotransferaz
APN	: Aminopeptidase-N
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARDS	: Acute respiratory distress syndrome
AST	: Aspartat aminotransferaz
BAL	: Bronko alveolar lavaj
BNP	: B tipi natriüretik peptid
BUN	: Kan üre azotu
CDC	: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CK	: Kreatinin kinaz
CLUE protokolü	: Covid-19 Lung Ultrasound in Emergency protocol
Co-rads	: Covid-19 Reporting and Data System
CrCl	: Kreatinin klirensi
Curb 65	: Konfüzyon, üre, Solunum hızı, kan basıncı ve yaş ≥ 65
DM	: Diabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EKG	: Elektrokardiyogram
ERGIC	: Golgi aygıtı ara kompartmanı
FDA	: Food and Drug Administration
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GCSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
GMCSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
HCoV-229E	: Human Coronavirus 229E
HIF	: Hipoksi ile İndüklenen Faktör
IFN	: Interferon
IL	: Interlokin
IP10	: interferon-gamma inducible protein

Kb	: Kilo baz
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
MCP1	: Monosit kemoatraktan protein-1
MIP	: Makrofaj inflamatuvar proteini
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PDGFB	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PRCoV	: Porcine Respiratory Coronavirus
PSI	: Pnömoni Severty Index
PT	: Protrombin zamanı
RAS	: Renin Anjiyotensin Sistemi
RBB	: Reseptör bağlanma bölgesi
RNA	: Ribonükleik asid
RTK	: Replikasyon transkripsiyon kompleksinin
SARS COV, COVİD	: Severe Acute Respiratory Syndromerelated Coronavirus
TGEV	: Transmissible Gastroenteritis Virus
TMPRSS2	: Transmembran serin proteaz-2
TNF α	: Tümör nekroz faktörü-a
U	: Ünite
VEGFA	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü-a
WHO	: World Health Organization

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Sars-Cov-2'nin Filogenetik İlişkisi	4
Şekil 2: Dünyada ve Türkiyede'ki Sars-Cov-2 Sayıları	5
Şekil 3: Koronavirüs Yapısının Şematik Çizimi.....	7
Şekil 4: Sars-Cov-2 Virüsünün ACE-2'ye Bağlanması.....	12
Şekil 5: Sars-Cov-2 Döngüsü	13
Şekil 6: Antikor Düzeyleri ile Hastalık Seyri Arasındaki İlişki	22
Şekil 7: Renin Anjiyotensin Sistem.....	43
Şekil 8: Viral Pnömoni Tespiti için ACE Serum Düzeylerinin ROC Eğrisi	58
Şekil 9: Tomografi Durum Tespiti için D-Dimer, Ferritin ve NLR Düzeylerinin ROC Eğrisi.....	60
Şekil 10: Tomografi Durum Tespiti için ACE Serum Düzeylerinin ROC Eğrisi	61
Resim 1'a: 49 Yaşındaki Erkek Hastada Erken Dönemde Sağda Daha Belirgin Orta ve Alt Zonlarda Periferik Düşük Dansiteli Opasitler	24
Resim 1'b: Progresyon Sonucu Yaygın Düşük Dansiteli Periferik Ağırlıklı Düzensiz Opasiteler	24
Resim 2: 45 Yaşında Kuru Öksürük, Ateş Şikayetiyle Gelen Erkek Hasta Erken Dönemde Bilateral Buzlu Cam Opasiteleri Sarı ve Siyah Okla Gösterilmiştir	25
Resim 3: Multifokal, Segmental, Yamalı Tarzda, Daha Çok Alt Lob ve Periferik Yerleşimli, İrregüler Sınırlı Konsolidasyonlar.....	26
Resim 4: Sağ Alt Lobta Sarı Okla Gösterilen İçerisinde Hava Kabarcığı (Air Bubble) İşareti Olan Konsolidasyon Mevcut.....	26
Resim 5: Sarı Oklar ile Gösterilen Hava Bronkogramları	26
Resim 6: Covid-19'a Bağlı Parankimde Vasküler Genişleme	27
Resim 7: Akciğer Parankim Dokusunda Nodül Etrafında Oluşan Buzlu Cam Görünüyor. Buna Verilen İsim Halo İşareti Sarı Okla Gösterilmiştir.	27
Resim 8: Santralinde Buzlu Cam Etrafında Konsolidasyon İzlenen Ters Halo İşareti Sarı Ok ile Gösterilmiştir.	28
Resim 9: Kaldırım Taşı Görünümü İnterlobüler ve İnteralobüler Septal Kalınlaşmaların Süperpoze Olduğu Yaygın Buzlu Cam Opasiteleri Görünümü	28
Resim 10: Beyaz Ok ile Gösterilen Fibrozise Bağlı Gelişen Parankimal Bant.....	29

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Pnömoni Sınıflandırılması	2
Tablo 2: Atipik Pnömonilerde Etkenlerin Görülme Sıklığı	3
Tablo 3: İnsanı Enfekte Eden Koronavirüs Ailesi Üyeleri.....	6
Tablo 4: Yapısal Olmayan ve Yapısal Proteinlerin İşlevleri.....	9
Tablo 5: Sars-Cov-2 Risk Kategorisi	15
Tablo 6: Çeşitli Çalışmalarda Verilen Covid-19 Semptomlarının Sıklığı	16
Tablo 7: Covid-19 Tanılı Hastalarda Solunumsal Semptomların Görülme Oranı ..	17
Tablo 8: Şiddetli Covid-19 Hastalarında Bazı Laboratuvar Testleri.....	19
Tablo 9: Covid-19 Hastalarında Hastalık Ciddiyetine Göre Gözlenen Laboratuvar Sonuçları	19
Tablo 10: SARS-CoV-2/ Covid-19 Testleri ve Potansiyel Kullanımları	22
Tablo 11: Semptom Başladıktan Sonraki Günlerde Tanı Testi Duyarlılığı	23
Tablo 12: Britanya Toraks Görüntüleme Derneğinin Yaptığı Co-Rads Sınıflaması	30
Tablo 13: Ciddi Covid-19 Pnömoni Hastasında Dikkate Alınması Gereken Özellikler.....	32
Tablo 14: Curb 65 Puanlama Sistemi.....	33
Tablo 15: Modifiye Curb-65 Puanlama Sistemi.....	34
Tablo 16: PSI (Pnömoni Severty Index) Puanlama Sistemi.....	34
Tablo 17: 21 Mayıs İtibariyle Faz 3 ve Faz 4 Aşamasında Olan Covid-19 Aşılıları	42
Tablo 18: Katılımcılara ait Sosyodemografik ve Klinik Veriler	49
Tablo 19: Hastalara ait Sosyodemografik ve Klinik Veriler	51
Tablo 20: Çalışma Grubu ile Çeşitli Değişkenlerin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 21: Hastalarda Çekilen Tomografide Akciğer Tutulumunun Değişkenlerle Karşılaştırılması	52
Tablo 22: Tomografi Akciğer Tulumu Ağır-Orta Olan Hastalar ile İlgili Çeşitli Veriler	52
Tablo 23: Hastalara ait ACE Serum Düzeyleri ile Çeşitli Semptomların Karşılaştırılması	53
Tablo 24: Hastalara ait ACE Genotip Grupları ile Viral Pnömoni Semptomlarının Karşılaştırılması	54
Tablo 25: ACE Serum Düzeyleri ile Biyokimya Parametreleri Arasındaki İlişki ..	55
Tablo 26: Hastalar için ACE Genotipler ile Biyokimya Parametreleri Karşılaştırılması	56

Tablo 27: Hastalarda ACE Genotip ile Çeşitli Değişkenlerin Karşılaştırılması	57
Tablo 28: ACE Serum Düzeylerinin ACE Genotip Gruplarına Göre Karşılaştırılması	57
Tablo 29: ACE Serum Düzeylerinin Covid-19'u Ayırt Etme Yeteneğini Değerlendirmek.....	58
Tablo 30: Viral Pnömoniye İlişkin Faktörler ve ACE Genotipleri ile Çekilen Tomografiye Göre Akciğer Tutulumunun Ağır Olma Üzerine Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Sonuçları.....	59
Tablo 31: D-Dimer, Ferritin ve NLR Düzeylerinin Çekilen Tomografiye Göre Akciğer Tutulumunun Ağır-Orta, Hafif Ayırt Etme Yeteneğini Değerlendirmek İçin Eğrinin Altındaki Alanın Karşılaştırılması	60
Tablo 32: ACE Serum Düzeylerinin Çekilen Tomografiye Göre Akciğer Tutulumunun Ağır-Orta, Hafif Ayırt Etme Yeteneğini Değerlendirmek İçin Eğrinin Altındaki Alanın Karşılaştırılması	61

ÖZET

Acil servise başvuran viral pnömonili hastalarda serum ACE (anjyotensin dönüştürücü enzim) düzeyi ve ACE gen polimorfizminin araştırılması

Dr. Tarık GÖREN

Viral pnömoniler dünyada pandemiye sebep olabilecek morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir hastalıktır. Bu duruma en yakın örnek Sars-Cov-2 pandemisidir. Sağlıklı bir insanda ACE'nin akciğerde vasküler endotelyal yatakta üretilmesinden dolayı solunumsal patoloji yaratan hastalıklarda serum ACE düzeyi etkilenmektedir. ACE genotip olarak polimorfiktir. Pandeminin yoğun olduğu dönemde yaptığımız çalışmada viral pnömonili hastaların acil servise başvurusu sıklığı artmıştır. Viral pnömoni geçiren hastalarda ACE gen polimorfizminin önemi ve serum ACE düzeyinin hastalığın tanısında, seyrinde ve mortalitesinde önem arz edecek biyobelirteç olup olamayacağını klinik açıdan değerlendirdik.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim dalına başvuran 18 yaş ve üstünde 100 kontrol ve 100 hasta olmak üzere toplam 200 kişi çalışmaya dahil edildi. Hastalardan elde edilen periferik kan örnekleri DNA izolasyon aşamasına kadar -20°C'de saklandı. ACE PCR Detection Kit ile genomik DNA izolasyonu yapıldı. Ayrıca periferik kanlardan serum elde edilerek serum ACE düzeyi belirlendi. Hastaların hemogram ve biyokimyasal parametreleri ve komorbiditeleri de bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı.

Çalışma grubunda ortalama yaş 43,62±20,81'dir. Hasta grubunda ise ortalama yaş 50,17±19,94'tür. Kontrol grubu katılımcılarının yaş ortalaması ise 37,07±19,66'dir. Katılımcılarımızın 102'si (%51) kadın olup, 98'i (%49) erkektir. Hasta grubunda çekilen tomografi görüntülemelerinde akciğer tutulumu hafif olan 68 kişi (%68), orta-ağır olan 32 kişi (%32) bulunmaktadır. ACE serum düzeyi kontrol gruba kıyasla viral pnömoni geçirenlerde daha yüksektir. ACE serum düzeyi tomografide akciğer tutulumu hafif gruba kıyasla ağır-orta grupta daha yüksek bulundu. ACE gen polimorfizminin hastalık bulaşıyla ilişkisi yoktur. Hastalığa yakalananlarda çekilen toraks tomografisinde akciğer tutulumu hafif veya ağır olması ACE gen polimorfizmiyle ilişkisi yoktur.

Elde ettiğimiz verilere göre serum ACE düzeyi viral pnömonide kontrol hasta grubuna göre artmaktadır. I/I genotipi diğer genotiplere göre seyri en iyi olandır. D/D genotipi ise hastalığı en ağır seyreden genotiptir.

Anahtar kelimeler: Viral pnömoni, Acil Servis, ACE düzeyi, ACE gen polimorfizmi, Covid-19

SUMMARY

Investigation of serum ACE (angiotensin converting enzyme) level and ACE gene polymorphism in patients with viral pneumonia admitted to the emergency department.

Dr. Tarık GÖREN

Viral pneumonia is an important disease that causes morbidity and mortality that may cause pandemics in the world. The closest example to this situation is the Sars-Cov-2 pandemic. Since ACE is produced in the vascular endothelial bed in the lung in a healthy person, the serum ACE level is affected in diseases that cause respiratory pathology. ACE is genotype polymorphic. In the study we conducted during the intense pandemic period, patients with viral pneumonia were frequently admitted to the emergency department. In patients with viral pneumonia; We evaluated clinically the importance of ACE gene polymorphism and whether serum ACE level could be an important biomarker in the diagnosis, prognosis and mortality of the disease.

A total of 200 people, 100 controls and 100 patients, aged between 18 and 100 years, who applied to Pamukkale University Faculty of Emergency Medicine Department, were included in the study. Peripheral blood samples obtained from the patients were stored at -200C until the DNA isolation stage. Genomic DNA isolation was performed with the ACE PCR Detection Kit. In addition, serum ACE level was determined by obtaining serum from peripheral blood. The hemogram and biochemical parameters and comorbidities of the patients were transferred to the computer environment and statistical analyzes were performed using the SPSS program.

The mean age in the study group was 43,62±20,81 years. In the patient group, the mean age is 50,17±19,94 years. The mean age of the control group participants was 37,07±19,66. Of our participants, 102 (51%) were female and 98 (49%) were male. In the patient group, there were 68 (68%) people with mild lung involvement and 32 people (32%) with moderate-severe tomography imaging. ACE serum level is higher in patients with viral pneumonia compared to the control group. Mild or severe lung involvement in thorax tomography performed in patients with the disease is not related to ACE gene polymorphism. ACE gene polymorphism is not associated with

developing the disease. Light or severe thoracic tomography involvement in patients with the disease is not related to ACE gene polymorphism.

According to the data we obtained, serum ACE level increases in viral pneumonia compared to the control patient group. I/I genotype has the best course compared to other genotypes. D/D genotype is the genotype with the most severe disease.

Keywords: Viral pneumonia, Emergency Service, ACE level, ACE gene polymorphism, Covid-19

1. GİRİŞ

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü, Çin'de ortaya çıkan ve hızla artış gösterip Dünyaya yayılan pnömoni vakalarını duyurmuştur (1). 7 Ocak 2020'de ise etkene 2019-nCOV, daha sonrasında ise Covid-19 olarak adlandırılmıştır (2). Türkiye'deki ilk vaka 11 Mart 2020'de duyurulmuştur. 06.01.2022 tarihi itibarıyla Dünya'da 299,587,289 ve Türkiye'de 9,787,274 vaka saptanmıştır (3).

Viral pnömoniler dünyada pandemiye sebep olabilecek morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir hastalıktır. WHO verilerine göre, dünyada her yıl 450 milyon kişi pnömoniyeye yakalanmakta ve yaklaşık 3 milyonu ise ölümlerle sonuçlanmaktadır. (5,6). Bu duruma en yakın örnek Sars-Cov-2 pandemisidir.

Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin temel elemanı olan ACE reseptörleri gen olarak oldukça polimorfiktir. Bu genlerin polimorfizmi hastalıklar üzerinde farklı klinik tablolarla farklı yansımaları olmaktadır. ACE serum düzeyleri akciğer patolojilerinde arttığı daha önceki çalışmalarda da gösterilmiştir.

Çalışmadaki temel amaç; ACE gen polimorfizminin viral pnömoni hastalarındaki dağılımına, hangi polimorfizmde hastalığın ağır seyrettiğini öngörebilmek ve bu hastalarda serum ACE düzeyinin hastalığın tanısına, mortalitesine, hastalığın ağır seyretmesine etki edecek bir belirteç olup olmayacağını klinik açıdan değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.VİRAL PNÖMONİ TANIMI

Pnömoni, bakteriler ve virüsler gibi enfeksiyöz etkenlerin alveol ve interstisyumda geliştirdikleri inflamatuvar bir olaydır. Alt solunum yolu enfeksiyonu terimi bronşit, bronşiolit, pnömoni veya bunların kombinasyonlarını içerir ve sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılırlar (4). Pnömoniler, oldukça sık karşılaşılan, mortalite ve morbiditesi ciddi sorunlara sebep olan, önemli bir halk sağlığı sorunudur. WHO verilerine göre, Dünyada her yıl 450 milyon kişi pnömoniyeye yakalanmakta ve yaklaşık 3 milyonu ise ölümlerle sonuçlanmaktadır (5). Pnömonilerin önemli bir kısmını oluşturan viral pnömoniler sıklık ve yüksek mortalite oranları ile dikkat çekmektedir. 1918 yılında başlayan İspanyol Gribi salgını, 21 milyon tescilli, 100 milyon üzeri tahmini ölüm ile, en fazla öldüren hastalık olarak kayıtlara geçti. Ölümlerin çoğu, pnömoni ve ARDS benzeri tablodan olmuştur. Hastalıktan en çok etkilenen yaş grubu 5 yaş altı ve 75 yaş üstüdür (5). 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde ortaya çıkan SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu salgın, hızlı bir şekilde tüm Dünyaya yayılmış ve koronavirüslerin sebep olduğu ilk pandemi olarak tarihe geçmiştir. 11 Mart 2020'de ilk pozitif vakanın tanımlanmasıyla ülkemizde başlamış olan salgın etkisini giderek arttırarak devam etmektedir (6).

2.1.1. Etiyolojisi

Tablo 1: Pnömoni Sınıflandırılması

Etyolojik nedene göre	İnfeksiyöz Noninfeksiyöz
Klinik tabloya göre	Tipik pnömoni Atipik pnömoni
Ciddiyet durumuna göre	Hafif pnömoni Ağır pnömoni
Anatomik yerleşimine göre	İnterstisyel Lober Bronkopnömoni (Lobüller)
Ampirik tedavi yaklaşımına göre	Toplum kökenli pnömoniler Ventilatör ilişkili pnömoni Hastane kökenli pnömoniler İmmun sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni Sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni Aspirasyon pnömonisi

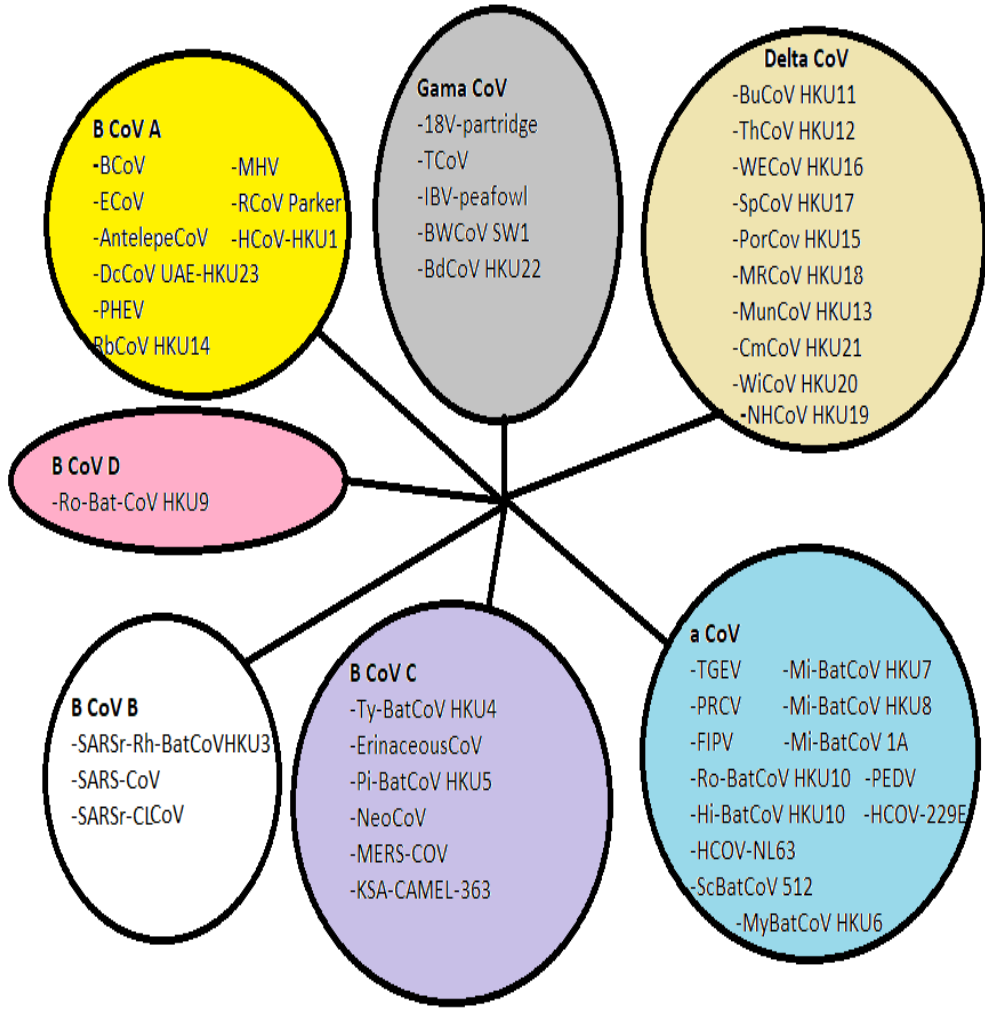
Pnömoniler etyolojik olarak **Tablo 1’de** gösterildiği gibi birden fazla özelliklere göre sınıflandırılabilirler. Pnömoni sınıflandırılmasına göre etkenler ve tedavilerde değişmektedir.

Pnömonilerde viral etkenlerin sıklık sırası coğrafi özelliklere, mevsimsel değişimlere ve pandemi sezonlarına göre değişmektedir. Viral pnömoniler atipik pnömoni etkenleridir. Genel olarak en sık tespit edilen virüsler İnfluenza, Rhinovirüs, Coronavirüs ve Parainfluenza virüsüdür. Çocuk yaş grubunda ise Respiratuar Sinsityal Virüs daha öne çıkmaktadır (7). Metapnömovirüs ve Adenovirüs daha az sıklıkta tespit edilmiştir (8). **Tablo 2’de** ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 2: Atipik Pnömonilerde Etkenlerin Görülme Sıklığı

Virüs	Sıklık (%)
İNFLUENZA	8.9
RHİNOVİRÜS	6.0
CORONAVİRÜS	4.7
PARAİNFLUENZA	2.4
RESPIRATUAR SİNSİTYAL VİRÜS	2.0
METAPNÖMOVİRÜS	1.9
ADENOVİRÜS	1.6

Viral pnömoni etkenlerinden günümüzde pandemiye neden olan koronavirüsler geniş bir virüs ailesini oluşturur. Tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı ve segmentsiz RNA virüsleridir. A (Alfa), β (Beta), γ (Gama) ve δ (Delta) olmak üzere 4 ana cinsten oluşmaktadır. A ve β cinsleri memelileri enfekte edebilirken, insanlarda solunum yolu enfeksiyonlarından ve hayvanlarda enteritlerden sorumludur. Gama ve Delta cinsleri kuşları enfekte etme eğilimi gösterir (9). Sars-Cov-2’nin filogenetik ilişkisi **Şekil 1’de** gösterilmiştir. Covid-19’dan sorumlu virüs, SARS-CoV ve MERS-CoV’unda içinde bulunduğu Betacoronavirus cinsinin alt cinsi olan Sarbecoviruslarda yer almaktadır (10).



Şekil 1: Sars-Cov-2'nin Filogenetik İlişkisi (11)

Wuhan'da görülen pnömoni vakalarından alınan BAL örneklerinde yeni cins koronavirüsün ilk tam genomu tespit edilmiş ve üç farklı suş tanımlanmıştır. İzole edilen yeni tip, koronavirüs ailesinin yedinci üyesidir. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsün Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmasını önermektedir (12). Reseptör ve bağlanma domainlerine göre sınıflandıracak olursak alfa koronavirüsler içerisinde yer alan TGEV (Transmissible Gastroenteritis Virus), PRCoV (Porcine Respiratory Coronavirus) ve HCoV-229E (Human Coronavirus 229E) APN'e (Aminopeptidase-N) bağlanırken, HCoV-NL63 (Human Coronavirus Netherlands-63) ve beta grubundan SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus) ise ACE2'ye (Angiotensin Converting Enzyme-2) bağlanmaktadır. Koronavirüslerin

diğer alt gruplarında da farklı reseptör bağlanma domainleri ile karşılaşılabilmektedir (13).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Çin halk cumhuriyetinin Wuhan eyaletinde 8 Aralık 2019'dan itibaren deniz ürünleri ve canlı hayvan pazarında çalışan ya da o bölgede yaşayan halkta etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirildi. 7 Ocak 2020 tarihinde Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi benzer vakadaki hastaların farenks bölgesinden aldığı sürüntü örneklerinden yeni bir patojenin tanımlamasını yaptı ve Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi 12 Ocak 2020'de 2019-nCoV olarak isimlendirdi (14,15). WHO'ya verilen raporlara göre 12 Ocak 2020 tarihine kadar toplam 41 vaka görülmüştür. 41 vakadan 7 tanesi hastalığı ağır şekilde geçirmiş ve 1 hasta vefat etmiştir. Vefat eden hastanın kronik hastalıkları olduğu bildirilmiştir (16). Çin dışında ilk vaka 13 Ocak 2020'de Wuhan'dan Tayland'a giden bir kişide saptanmıştır (17). WHO, Covid-19 salgınına vakaların farklı ülkelerde artması üzerine 30 Ocak 2020'de önce "uluslararası endişe veren bir halk sağlığı acil durumu"; 11 Mart 2020 tarihinde ise "pandemi" ilan etmiştir. Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020'de İstanbul'dan bildirilmiştir (18). Dünyada ve Türkiyedeki 06.01.2022 itibariyle vaka sayısı **Şekil 2'de** gösterilmiştir.

	Ülke	Toplam Vaka	Toplam Ölüm	Yeni Ölüm	Toplam İyileşen
1	Dünya	299,587,289	5.486.950	4.885	36.843.121
2	Avrupa	93,124,996	1.544.373	2.973	76.781.136
3	Asya	85.645,525	1.260.156	457	83.358.904
4	Kuzey Amerika	69,604,953	1.253.425	730	50.988.292
5	ABD	58,952,887	854.199	587	42.022.729
6	Güney Amerika	40,309,186	1.193.460	60	37.777.615
7	Hindistan	35,109,286	482.876	-	34.342.255
8	Brezilya	22,351,104	619.559	-	21.567.845
9	Birleşik Krallık	14,015,065	149.515	231	10.620.728
10	Fransa	11,183,238	125.013	204	8.394.031
11	Rusya	10,601,300	313.817	802	9.623.677
12	Afrika	10,050,929	230.948	642	8.881.778
13	Türkiye	9,787,274	83.231	158	9.217.669
14	Almanya	7,384,718	114.137	235	6.626.500
15	İtalya	6,975,465	138.474	198	5.243.412

Şekil 2: Dünyada ve Türkiye'deki Sars-Cov-2 Sayıları (3)

2.1.3. Etken

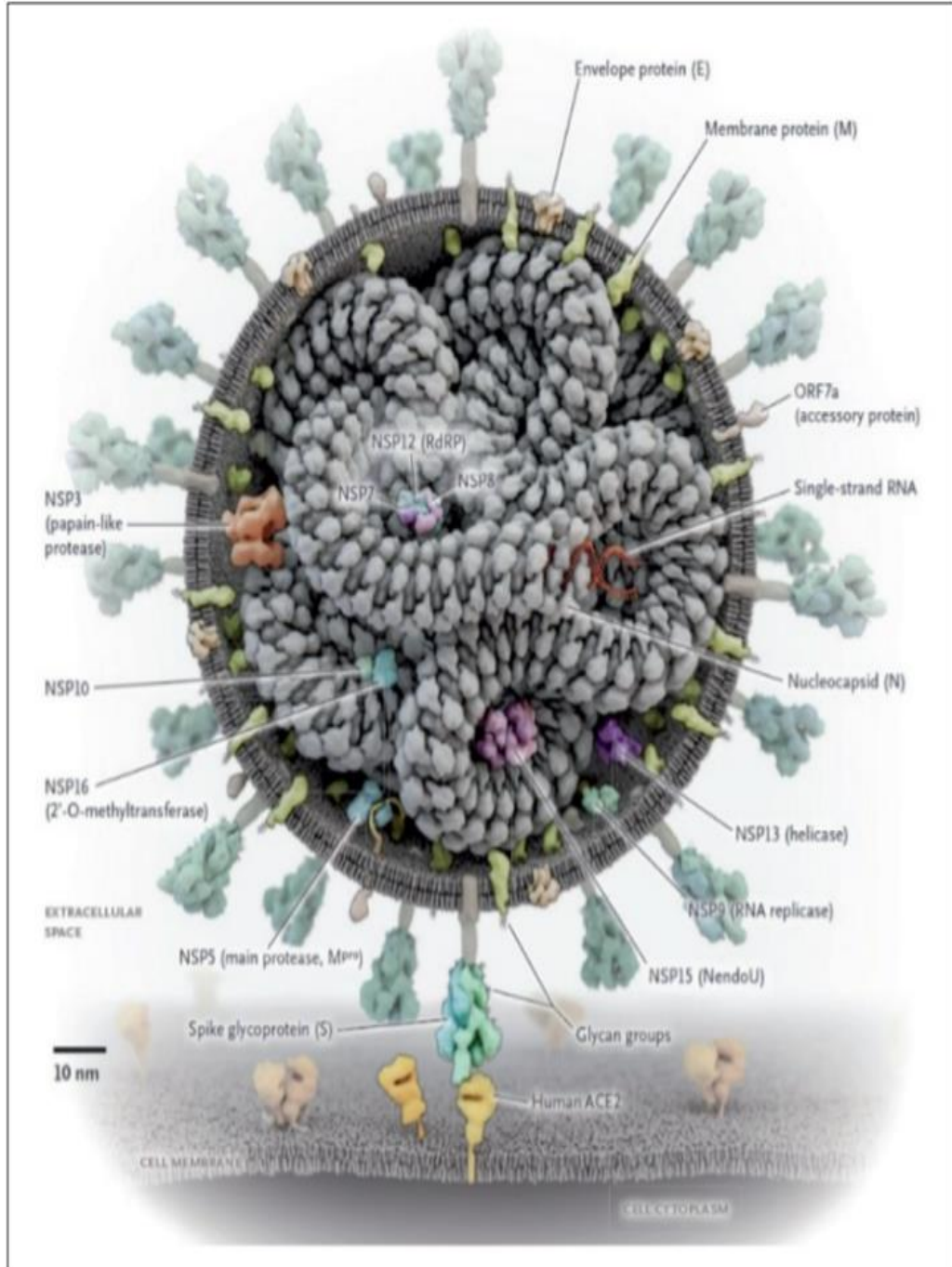
İlk olarak koronavirüs, Tyrell ve Bynoe tarafından 1965'te bir erkek çocuğun üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları olması üzerine burun salgılarından izole edildi (19). Elektron mikroskopunda güneşin dış gaz katmanına (taç) morfolojik benzerlikleri nedeniyle, Koronavirüs adı verildi (20). Koronavirüsler, Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesi içerisinde yer alırlar. Alt aile, içerisinde dört cins içermektedir; Alfakoronavirüs, Betakoronavirüs, Gamakoronavirüs ve Deltakoronavirüs. Sadece alfa ve betakoronavirüslerin, insanı enfekte etmektedir. İnsanı enfekte ettiği bilinen koronavirüs ailesinin üyeleri **Tablo 3**'te verilmiştir.

Tablo 3: İnsanı Enfekte Eden Koronavirüs Ailesi Üyeleri

Virüs	Cins	Konak
İnsan Cov-229E	Alfakoronavirüs	İnsan
İnsan Cov-NL63	Alfakoronavirüs	İnsan
İnsan Cov-hku1	Betakoronavirüs	İnsan
İnsan Cov-OC43	Betakoronavirüs	İnsan
SARS-CoV	Betakoronavirüs	İnsan
MERS-CoV	Betakoronavirüs	İnsan
SARS-CoV-2 veya 2019-nCoV	Betakoronavirüs	İnsan

Koronavirüs ailesi, tek iplikçikli, pozitif polariteli, segmentsiz, zarflı pleomorfik RNA virüsleridir. En büyük pozitif polariteli RNA genomuna sahip virüs ailesi Koronavirüslerdir. Koronavirüsün genomunun büyük olması konak hücreye daha az bağımlı olmasına neden olur. Virüsün pozitif polariteli olması genomun direkt kalıp olarak kullanılmasını ve yapısal/yapısal olmayan proteinlerin sentezlenmesini sağlar. Solunum sistemi ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinin sitoplazmasında replikasyonunu gerçekleştirir (21,22). RNA virüslerinin replikasyonunda mutasyon görülme sıklığı DNA virüslerinden çok daha yüksektir. RNA virüslerinin genom büyüklüğü genellikle 10 kb'den daha azdır. Ancak koronavirüs genomu, RNA virüsleri içerisinde en büyük genoma sahiptir ve uzunluğu 30 kb'dir. Genomun büyük olması virüsün devamlılığının sağlanması ve replikasyon transkripsiyon kompleksinin (RTK) özellikleri ile ilişkilendirilmektedir.

Koronavirüs; viriyonun ve yapısal/yapısal olmayan proteinlerin bir araya gelmesi ile **Şekil 3'teki** gibi şematize edilmektedir. Yapısal olmayan proteinlerin çoğunun viral replikasyondaki görevi tanımlanmış olmakla birlikte bazılarının görevi hala tam olarak açıklanamamıştır (23). Yapısal olmayan ve yapısal proteinlerin işlevleri **Tablo 4'te** belirtilmiştir.



Şekil 3: Koronavirüs Yapısının Şematik Çizimi (24)

S proteini; Virüsün yüzeyinde, viral zarf üzerinde çıkıntılar şeklinde bulunur, reseptöre tutunma ve membran birleşmesi ile virüsün konak hücreye tutunup girişini sağlar. Konak hücreye yönelimi sağlayan en önemli yapısal proteindir. S1 ve S2 alt proteinleri bulunmaktadır. S1 konak hücre reseptörüne bağlanmasından, S2 membran füzyonundan sorumludur (25). 2019-nCoV'un S2 proteini yarasa-SL-CoVZC45 ve yarasa-SLCoVZXC21 ile %93 oranında benzerlik göstermektedir. S1 proteininde ise yaklaşık olarak %68 benzerlik göstermektedir. S1 alt proteinin hem N hem C terminal kısmı konak hücre reseptörüne bağlanabilir. S proteini alt birimleri arasındaki sınırda bir furin cleavage bölgesine (PRRARS'V) sahiptir. Bu bölge, yüksek oranda akciğerlerde eksprese edilmektedir ve viral enfeksiyonlarda rol oynadığı gösterilmiştir (26).

M Proteini: N Proteini ile virüs oluşumunda ve salınımında önemli protein olup virüs partikülünün şekillenmesinden sorumludur. Membran kavsini arttırır ve nükleokapside bağlanır. Hücre içi dengenin sağlanmasında önemli rolü vardır. Konak hücrenin virüs tarafından duyarlı hale gelmesinde önemlidir ve Toll-like reseptör bağımlı mekanizma ile IFN-beta yolağının aktive edilmesini sağlar (25).

E Proteini: Viral parçaların bir araya getirilmesi, virüsün salınımı ve patogeneizde rol alır. Virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında rol oynar. Virüste E protein yok ise konakta viral yükün daha düşük olduğu tespit edilmiştir. (25).

N Proteini: M Proteini ile beraber virüsün oluşumu ve sonrasında salınımdan sorumlu olan nükleokapsid proteindir. Virüsün RNA genomuna bağlı bir şekilde onu koruyan ve viral RNA'nın stabilitesini sağlayıp genomun yapısını şekillendirir ve RNA replikasyonu ve transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Replikasyon sırasında konak hücrenin interferon sentez ve salınımını inhibe ederek hareket eder ve böylece immün sistem tarafından virüsün yok edilmeye çalışılması da inhibe edilmiş olur (25).

Hemaglütinin Esteraz Proteini: Viral zarfın üzerindedir. Beta koronavirüslerde daha spesifik olarak bulunan bir proteindir. Sialik asit içeren reseptörlere virüsün tutunmasını sağlar (25).

Tablo 4: Yapısal Olmayan ve Yapısal Proteinlerin İşlevleri (23)

Yapısal Olmayan Protein (Nonstructural protein-nsp)	Görevi
<i>Nsp1</i>	Hücrel mRNA degradasyonu, IFN sinyalinin inhibisyonu
<i>Nsp2</i>	Bilinmiyor
<i>Nsp3</i>	Konağın doğal bağışıklık sisteminin baskılanması, sitokin ekspresyonun artışı
<i>Nsp4</i>	Membranda vezikül oluşumu
<i>Nsp5</i>	IFN sinyalizasyonunun inhibisyonu
<i>Nsp6</i>	Otofagozom büyümesinin sınırlanması
<i>Nsp7</i>	Nsp8 ve nsp12 ile kofaktör
<i>Nsp8</i>	Nsp7 ve nsp12 ile kofaktör
<i>Nsp9</i>	Dimerizasyon ve RNA bağlanması
<i>Nsp10</i>	Nsp14 ve nsp16 için destek proteini
<i>Nsp11</i>	Bilinmiyor
<i>Nsp12</i>	RNA bağımlı RNA polimeraz
<i>Nsp13</i>	RNA helikaz, 5'trifosfataz
<i>Nsp14</i>	Ekzoribonükleaz, N7metiltransferaz
<i>Nsp15</i>	Endoribonükleaz
<i>Nsp16</i>	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 ACE-2 reseptörüne bağlanması
M proteini	Viriyonun şekillenmesi Virüs salınımı Nükleokapsid proteinin stabilizasyonu Nükleokapsid-RNA kompleksi oluşumunu ve devamının sağlanması IFN-beta yolağının aktivasyonu
E proteini	Viral parçaların biraya getirilmesi Virüs salınımı
N proteini	Viriyonun şekillenmesi Virüs salınımı IFNantagonisti
Hemaglütinin Esteraz proteini	Sialik asit içeren reseptörlere tutunma

2.1.4.Bulaş

Günümüzde pandemiye neden olan Covid-19 virüsü ilk olarak Çin'in Wuhan eyaletindeki deniz ürünleri ve farklı hayvan türlerinin olduğu pazarda çalışan ve alışveriş yapan kişilerde gözlemlenmiştir (27). Bulaşın başladığı gösterilen bu pazardaki vakalardan 4 hafta önce farklı bir mevkideki kişinin de aynı semptomları göstermesi üzerine yapılan çalışma sonucu aynı etken saptanmıştır. Buna göre salgının kaynağının pazar yeri olmadığı öngörülmüştür. WHO, Covid-19 virüsünün hangi zoonotik kaynaktan geldiğinin kesin olmadığını belirtmiştir (28). WHO, yarasa ve pangolinlerde bulunan virüsün Covid-19'a yapısal olarak benzemesi nedeniyle salgının bu kaynaklardan bulaşa neden olduğu düşünülmektedir (29). Covid-19'un genom dizilimleri üzerinde yapılan çalışmalarda laboratuvar çalışmaları sonucu ortaya çıktığına dair hiçbir kanıt bulunmamıştır (30).

Covid-19'un yarattığı hastalığın kesin olmamakla birlikte primer bulaş yolunun 5-10 mikron çapından daha büyük olan ve yerçekiminden etkilenen damlacık partikülleri (solunum damlacıkları) ile olduğu düşünülmektedir. Covid-19 pozitif vakaların öksürmesi, hapşırması, tıksırması veya konuşması sırasında ortaya çıkan solunum sekresyonlarının hasta olmayan kişilere yakın temasla (2 metre içerisinde) mukozalarına doğrudan bulaş olabilmekte ya da virüse ait damlacıkların bulunduğu yüzeylere dokunulmasıyla beraber ağız veya burun ile temas ettirilmesi sonucu da bulaş olabilmektedir (31). Bu damlacıklar yüzeylerde belli bir süre canlı kalırlar. Bakır yüzeylerde 4 saat, kartonda 24 saat, plastik ve paslanmaz çelik yüzeylerde 2-3 gündür (32). Genellikle bu tarz cansız yüzeylerde virüs aktivitesini birkaç saat içerisinde kaybetmektedir. Bulaş için viral aktivitenin devamı değil, virüsle temasın süresi de önemlidir (10). 5 mikrondan küçük damlacık partiküllerin hava yolu ile bulaşı, normal koşullarda belli bir mesafe ve sürede olup bulaş için tartışmalıdır. Fakat, aerosol oluşturan işlemler sırasında üretilen kontamine maddelerle temas ya da aerosollerin solunmasıyla da bulaş gösterilmiştir. Covid-19'un aerosollerde en az 3 saat asılı kaldığı gözlenmiştir (33). Yapılan çalışmalar yetersiz havalandırılmış kapalı alanlarda daha uzun mesafeli bulaş olabileceği belirtilmiştir (34). Covid-19; dışkı, kan, serum, oküler sekresyonlar, idrar ve semende de gösterilmiştir; ancak bu şekilde bulaş net değildir. Cinsel temas ile de bulaş bilinmemektedir (35).

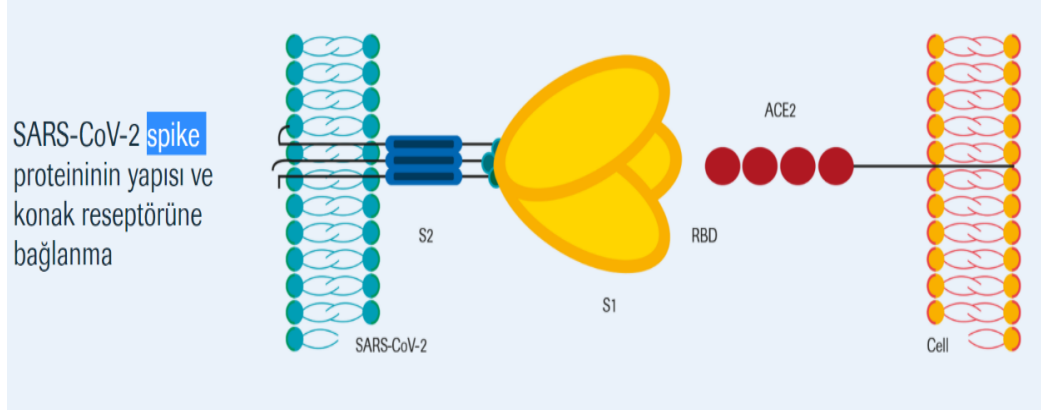
Pozitif olan bir vakanın bulaştırıcılık süresi kesin bilinmemektedir. Kişide semptomların başlamasından önce ve semptom başlangıcından sonra hastalık devam

ettiği sürece bulaştırıcılık görülebilir. Ayrıca asemptomatik pozitif vakalar da virüsün bulaşında temel etkenlerden bir tanesidir (36). Çin'deki vakalar incelendiğinde ortalama inkübasyon süresini 5-6 gün (2-14 gün) olduğu, bazen bu sürenin pozitif vakalarda 14 güne kadar uzayabileceği gösterilmiştir (37). Ayrıca ABD'de yapılan bazı çalışmalarda elde edilen veriler, ev içi bulaşın, uzun süreli seyahat ve birden fazla kişiyle aynı ortamda uzun süre bulunmanın bulaş riskini artırdığı elde edilmiştir (38). Ayrıca koruyucu önlemlerin alınmadığı toplu yaşanan ortamlarda (yaşlı bakım evleri, öğrenci yurtları, ceza evleri, askeri birlikler) ve iş, spor, dini ibadet ve sosyal amaçlı toplanmalar da virüsün bulaş riskini artırmaktadır. Sağlık çalışanları meslek grupları açısından en riskli gruptur (39). Covid-19 pozitif bir vakadan sağlıklı farklı bir kişiye bulaşma riski, temasın türüne, süresine, kişinin koruyucu ekipmanları kullanımına ve olası kişinin viral yüküne göre değişmektedir (40).

Gebelik sürecinde Covid-19 bulaşı olan anneden bebeğe vertikal transmisyon yoluyla bulaş gözükmemektedir. Yapılan bir vaka bildiriminde, Covid-19 teşhisi konan annenin doğuma kadar 23 gün geçmiş olup, gebelik boyunca virüse maruz kalan bir bebekte IgM antikorlarında artış gözlenmiştir (41). Vajinal yolla yapılan doğumun virüsün bebeğe bulaşı açısından düşük risk taşıdığını bildirilmiştir. Doğum sonrasında anne sütünde en az 2 vakada Covid-19 virüsü gösterilmiştir; fakat günümüzde mevcut olan rehberlerde emzirme yasaklanmamıştır ve net bilgi yoktur (42).

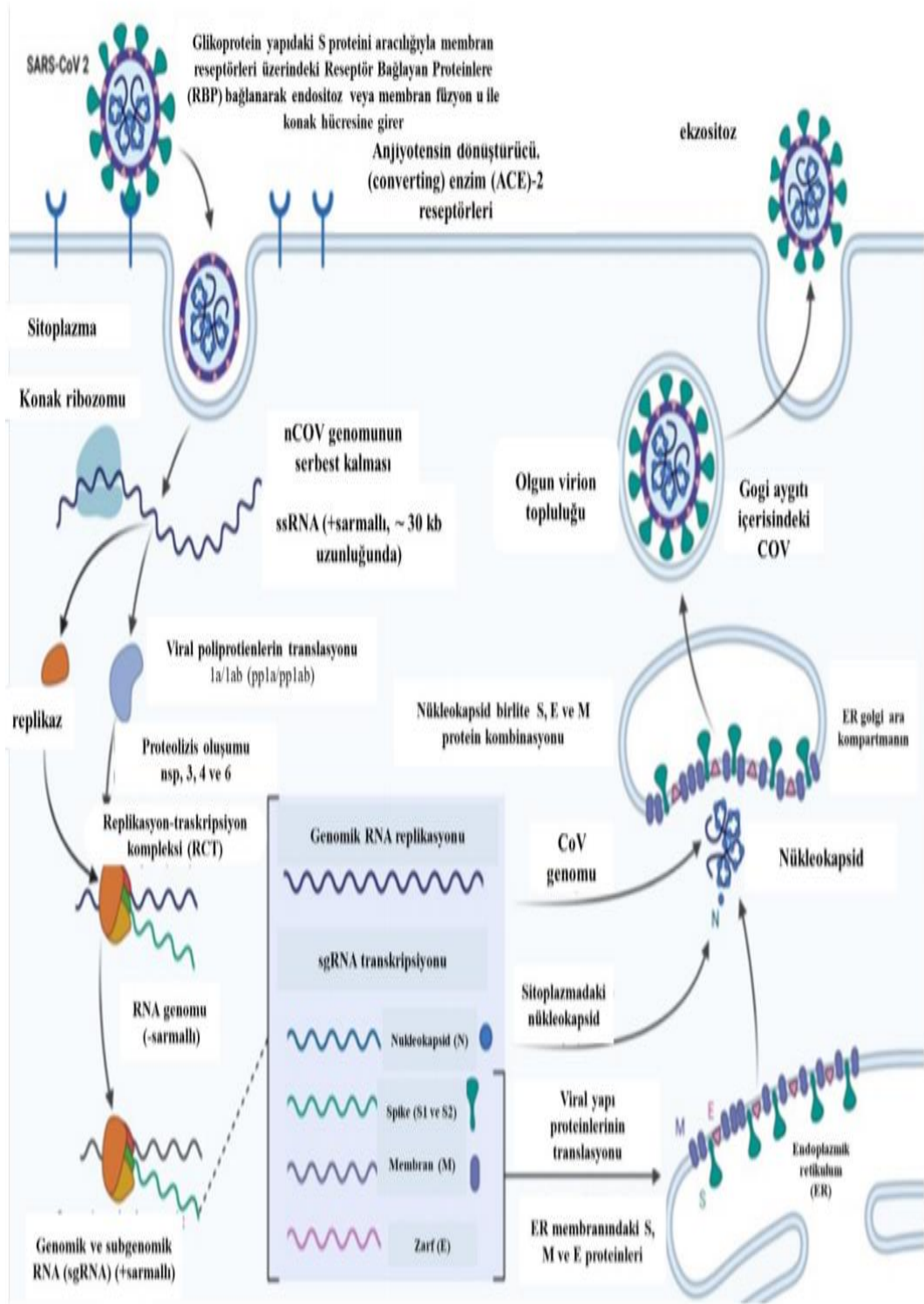
2.1.5. Fizyopatolojisi

Koronavirüs pandemisine neden olan Covid-19 virüsü hücrelere giriş için fonksiyonel bir reseptör olan Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE-2) Sars-CoV'a benzer şekilde kullanmakta olduğu kanıtlanmıştır (43). Her iki virüste, benzer bir şekilde **Şekil 4'te** olduğu gibi kendine ait spike proteinlerinin reseptöre bağlanan bölge (RBB) aracılığı ile ACE-2'ye bağlanıp her iki hücre arası membran füzyonunu başlatarak insan hücresine giriş sağlarlar (44). Reseptör bağlanma bölgesinin yapısı incelendiğinde Covid-19 virüsünün ACE-2'ye bağlanma eğilimi SARS-CoV'dan daha yüksektir. RBB'deki temel aminoasit dizilimi, Pangolin-CoV ve SARS-CoV-2'de aynıdır. Yarasa SARS-benzeri-CoV'ler ile benzerliği %70 oranındadır (45).



Şekil 4: Sars-Cov-2 Virüsünün ACE-2'ye Bağlanması (46)

S proteininin hazırlanmasında transmembran serin proteaz-2 (TMPRSS2) görev alır (37). ACE-2 ile virüs bağlandıktan sonra virüsün S proteini TMPRSS2 gibi bir proteaz ile bölünür ve bu yolla konakçı hücreye girişi sağlanıp füzyon oluşur (47). Virüsün hücre füzyonunda ve proteinin antijenik özellik kazanmasında M proteinin yeri çok önemlidir. Bu protein hücre içerisinde virionların tekrar oluşturulmasında kilit rol alır. Virüsün genomuna ait RNA'ya N proteini bağlanıp kompleks oluşur ve M proteini de bu kompleks ile endoplazmik retikulum-golgi aygıtı ara kompartmanında (ERGIC) etkileşime geçerek virionların oluşturulmasını başlatır. Virüs tarafından konak hücre bu protein sayesinde duyarlı hale gelir. Toll-like reseptör bağımlı mekanizma ile de interferon beta yolağının aktive edilmesini sağlar (48). Füzyon sonrasında RNA bağımlı RNA polimeraz geni viriyonun genomik RNA translasyonundan sorumludur. Yapısal olmayan proteinlerin (nsps) çoğu, RNA sentezi için replikasyon-transkripsiyon kompleksine (RTK) birleştirilir ve bunlar RNA replikasyonu ve sgRNA'ların transkripsiyonundan sorumludur. Replikasyon ve sgRNA sentezinin ardından S, E ve M proteinleri translasyona uğrar. Translasyon sonrasında virüse ait partiküller bir araya gelip viriyonlar veziküller içinde hücre yüzeyine taşınır ve ekzositoz ile hücreden salınır (47). Viral yükün hücre içerisine aktarılmasıyla beraber hücre bazında enfeksiyon başlar. Viral pnömonilerin çoğunda olduğu gibi Covid-19 virüsünün yarattığı hastalıkta T8 lenfositleri enfekte etmesi ve öldürmesi sonucu derin lenfopeni görülmektedir (49). Sars-Cov-2'nin bu döngüsü Şekil 5'te şematize edilmiştir.



Şekil 5: Sars-Cov-2 Döngüsü: Virion S proteini aracılığıyla konak hücre yüzeyinde bulunan reseptöre bağlanır ve hücre içerisine girip genomik RNA'sını sitoplazmaya bırakır. Öncelikli olarak iki tane büyük protein sentezlenir. Bu iki büyük protein proteazlar sayesinde 16 tane yapısal olmayan proteine (nsp) dönüştürülür. Bu 16 tane nsp çift zarlı kesecikleri ve replikasyon transkripsiyon kompleksini (RTK) oluştururlar. Yeni oluşturulan yapısal proteinler ve genomik RNA endoplazmik retikulumun Golgi ara kompartmanında bir araya getirilerek yeni virionlar oluşturulur. Yeni oluşturulan virionlar hücrenin dışına ekzomları kullanarak çıkarlar (50).

Covid-19 enfeksiyonunun ana patogenezi şiddetli pnömoni, akciğerde cam opasiteleri ve akut kardiyak yaralanma şeklindedir. Elde edilen verilere göre, viral enfeksiyonun konakçının hücrelerinde bağışıklık sistemini uyardığı gözlemlenmiştir. Bazı hastalarda IL1- β , IL1-RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α ve VEGFA gibi yüksek seviyede sitokin ve kemokin salınımının Covid-19 ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca ciddi boyutlarda hastalık oluşturduğunda yüksek seviyelerde proinflamatuvar sitokinlerin gösterilmesi ile hastalığın ciddiyeti arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (51).

2.1.6.Risk Faktörleri

Covid-19 virüsü yaş ayrımı yapmaksızın her türlü bireyde öldürücü düzeyde hastalık yapabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar genellikle ileri yaş veya altta yatan komorbid hastalıkları olan yetişkinlerde görülür. Covid-19 önemli risk faktörleri aşağıda verildiği gibi söylense de ayrıca **Tablo 5'te** gösterildiği gibi sınıflandırılabilir.

- Kardiyovasküler hastalık
- İleri yaş
- Diyabetes mellitus
- Hipertansiyon
- Kronik akciğer hastalığı
- Kanser (özellikle hematolojik maligniteler, akciğer kanseri ve metastatik hastalık)
- Kronik böbrek hastalığı
- Obezite
- Sigara içmek

Ayrıca verileri sınırlı olsada, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Covid-19 için immün yetmezlik durumlarını, ciddi obezite (vücut kitle indeksi ≥ 40) ve karaciğer hastalıklarını potansiyel risk faktörü olarak belirlemiştir (52). Yapılan bir çalışmada, risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastalığın erkeklerde en az 1 kat daha fazla mortal seyrettiği görülmüştür ve KVH sahip erkeklerin mortalitede en fazla risk saptanan grup olduğu gösterilmiştir (53,54).

Diabet hastalarında Covid-19'un mortal seyretmesi düzensiz glisemik indeksten dolayı glikoliz sonucu ortaya çıkan mitokondriyal reaktif oksijen türevleri ve Hipoksi ile İndüklenen Faktör (HIF-1'a) aktivasyonu ile virüsün replikasyonu artmasına bağlı gelişir (55,56).

Tablo 5: Sars-Cov-2 Risk Kategorisi (57)

Epidemiyolojik	Vital Bulgular	Laboratuvar
Yaş>55	Solunum Sayısı>24/dk	D-Dimer>1000 ng/l
Önceden olan Akciğer Hastalığı	Nabız>125/dk	Kreatinin fosfokinaz 2 kat artışı
Kronik Böbrek Hastalığı	Saturasyon <%90	C-Reaktif Protein >100
Diabetes Mellitus (Hba1c>7)		LDH >245
Hipertansiyon öyküsü		Troponin yüksekliği
KVH		Lenfopeni
Biyolojik ajan kullanımı		Ferritin >300 Mg/l
Organ nakli öyküsü		
CD4'ten bağımsız tüm HIV hastaları		

2.1.7.Tanı

Pnömonilerde laboratuvar sonuçlarına, mikrobiyolojik tanı yöntemlerine, görüntülemelerine göre değerlendirilip tanı koyulmaktadır. Tanı koyulan hastalar ise şiddet skorlamalarına göre değerlendirilerek yatış endikasyonu açısından değerlendirilir.

2.1.8.Klinik

Sars Cov-2 virüsü damlacık yoluyla solunum sisteminden bulaşan bir virüsdür. Bu virüsün inkübasyon süresi 14 gündür. Virüsle temas olduktan sonra semptom oluşma süresi ortalama 2-5 gündür (58). Çin'de yapılan bir çalışmada Covid-19 PCR (+) 1099 olguda bulaştan sonra semptomların ortaya çıkma süresi 4 gün olarak belirtilmişken, farklı bir çalışmada ise pozitif vakalardan oluşan bulaş sorası semptomlar %97,5'inde 11,5 günde ve %2,5'inde ise 2,2 günde geliştiği ortaya çıkmıştır (59). Asemptomatikte seyredilebilen hastalık, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olacak derecede ARDS, sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği tablosu gözükülebilmektedir. Çin Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezinin 44,500 Sars-Cov2

PCR (+) olguda yaptığı çalışmada hastalık bulaşan kişilerin kliniklerinin ciddiyetini belirtmiştir. Bu olguların %81'i hafif kliniğine sahip olup pnömonisi yok veya hafif pnömoniye sahip, %14'ünde ise ciddi hastalık oluşturacak düzeyde ve %5'inde de kritik seviyede hastalık bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca %2,3'te ölüm bildirilmiştir (60). Virüse sahip ama semptomu olmayan kişiler rutin olarak taranmadığı için prevalansı henüz netlik kazanmamıştır; ama yinede yapılan bir çalışmada bir doğum kliniğinde 215 kadın taranmıştır. 5 kadında semptom olup ve PCR (+) belirlenmiştir. Semptom olmayan 210 kadından (%99,5) alınan sürüntü örneğinin 29'u (%13,7) pozitif olduğu görülmüştür (61). Diamond Princess adlı gemide yapılan farklı bir çalışmada ise gemideki herkes Sars Cov-2 için taranmış olup 531 PCR (+)'liği saptanmış ve bunların da 255'i(%48) asemptomatiktir (62). Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda Sars-Cov-2 virüsünün insanda yarattığı hastalık sonucu oluşan semptomlar **Tablo 6'da** ortaya çıkardığı solunumsal semptomların görülme oranları ise **Tablo 7'de** verilmiştir.

Tablo 6: Çeşitli Çalışmalarda Verilen Covid-19 Semptomlarının Sıklığı (63)

Semptom	Tüm Vakalar	Hafif Pnömonili Vaka	Ağır Pnömonili Vaka
Ateş	%43,8-98,6	%43-98	%48-100
Öksürük	%59-79	%59-82	%58,3-85
Balgam	%23-33,7	%21-33,4	%22,2-38
Boğaz ağrısı	%7-17,4	%14-28,4	%13,3-33,3
Dispne	%7-55	%15,1-37	%37,6-92
Hemoptizi	%0,9-5	%0,6-4	%0,3-8
Baş ağrısı	%6,5-13,6	%5,9-13,4	%0-15
Halsizlik	%7-69,6	%21-65,7	%28-80,6
İştahsızlık	%39,9	%30,4	%66,7
İshal	%3,8-10,1	%3,5-7,8	%0-16,7
Bulantı-Kusma	%5,4-10,1	%3-7,8	%6-16,7
Döküntü	%11,5	%10,8	%15
Miyalji	%14,9-44	%14,5-39	%15-54
Konjunktivit	%0,8	%0,5	%2,3

Tablo 7: Covid-19 Tanılı Hastalarda Solunumsal Semptomların Görülme Oranı (64)

Araştırmacı	Olgu sayısı	Ateş	Öksürük	Dispne	Balgam	Göğüs ağrısı	Hemoptizi
Wang ve ark	138	%98,6	%59,4	%31,2	%26,8		
Chen ve ark	99	%83	%82	%31		%2	
Xiao-Wei Xu ve ark	62	%77	%81	%2	%56		%2
Tian ve ark	262	%82,1	%45,8	%6,9			
Guan ve ark	1099	%43,8	%67,8	%18,7	%33,7		%0,9
Chen ve ark	249	%87,1	%36,5	%7,6			
Zhu ve ark	3062	%804	%63,1	%33,9	%41,8	%35,7	

Sars Cov-2 virüsü aşağıda açıklandığı gibi bazı mekanizmalarla nörolojik semptomlara da yol açmaktadır.

- Virüs glial ve nöral hücrelerdeki bulunan ACE-2 reseptörü sayesinde (65),
- Yine ACE-2 reseptör aracılığıyla etmoidal kemiğin kripriform laminasından geçip olfaktör sinir aracılığıyla (65),
- Sitokin fırtınasına bağlı olarak kan beyin bariyerinin bozulması sonucu (66),
- Çoklu organ yetmezliği, sepsis ve tromboza bağlı nörolojik semptomlar görülebilir (66).

Wuhan da Huazhong Üniversitesinde yapılan bir çalışmada 214 Covid-19 PCR (+) olguda %24,8 inde nörolojik semptomlar gözlenmiştir. Nörolojik semptomlardan %16,8'i baş dönmesi, %13,1 'i baş ağrısı, %10,7'si kas tutulumu, %8,9'unda periferik sinir tutulumu (%5,6 hipoguzi, %5,1 hiposmi, %1,4 hipopsi, %2,3 nöralji) %7,5'i bilinç bozukluğu, %2,8'i akut serebrovasküler hastalık, %0,5 'i ataksi, %0,5'i epilepsi görülmüştür (67).

Sars Cov-2 virüsü akut kardiyak hasar yaptığı için hastalar kardiyak semptomlarla da başvurabilirler. İtalya'da yapılan çalışmalarda göğüs ağrısıyla acil servise başvuran hastalarda akut iskemik ekg değişikliği görülmesi üzerine yapılan koroner anjiyografide patoloji olmayıp Covid-19 PCR (+) olarak belirlenmiştir.

Literatürde sayısızca Covid-19'a bağlı fulminan myokardit bildirilmiştir (68). Yani Sars Cov-2 virüsü karşımıza aritmiler ve akut kardiyak hasarla da çıkabilir (69).

Sars Cov-2 virüsünün yarattığı klinik hafif, orta, şiddetli, kritik olarak özetlenebilir.

Hafif olgular: Asemptomatik veya üst solunum yolu enfeksiyonuna benzer semptomlar görülür, genellikle görüntülemeler olağandır (70).

Orta şiddet de olgular: Ateş ve solunumsal semptomlarla beraber akciğer tutulumu mevcut olup tutulum %50'nin altındadır.

Şiddetli olgular: Orta olgulardaki semptomların yanı sıra hastada akciğer tutulumu %50 den fazla olup takipne (>30) ve hipoksi (saturasyon<93) veya PaO₂ / FiO₂ ≤300) mevcuttur.

Kritik düzeydeki olgularda mekanik ventilasyon ihtiyacı olacak kadar bulgular mevcuttur (70).

2.1.9. Tanısal Laboratuvar Testler

Sars Cov-2 virüsünü değerlendirirken istenen laboratuvar parametreleri; hemogram, akut faz reaktanları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, prokalsitonin, kardiyak belirteçler, elektrolitler, koagülasyon testleri, albümin, laktat dehidrogenaz ve sitokin fırtınasını gösteren bazı belirteçlerden oluşmaktadır.

Tablo 8'de Covid-19'daki laboratuvar değerleri gösterilmiştir. Hastaların başvuru anında %82,1'inde lenfopeni, %33,7'sinde lökopeni ve %36,2'sinde trombositopeni görülür. CRP seviyeleri çoğu hastada ilk başvuruda yüksek olup; ALT, AST, CK ve D-Dimer yüksekliği ilk başvuruda daha seyrek gözükmemektedir (71). **Tablo 9'da** hastalık ciddiyetine göre gözlenen laboratuvar sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 8: Şiddetli Covid-19 Hastalarında Bazı Laboratuvar Testleri (64)

Laboratuvar Testi	Değişim	Klinik Önemi
Albumin	↓	Karaciğer hasarının gösterilmesi
ALT	↑	Karaciğer hasarının gösterilmesi
AST	↑	Karaciğer hasarının gösterilmesi
Total bilirubin	↑	Karaciğer hasarının gösterilmesi
Elektrolitler	Hiponatremi, Hipokalemi, Hipokalsemi	Metabolik dengeyi gösterir
Glukoz	↑	Metabolik dengeyi gösterir
Laktat Dehidrogenaz	↑	Akciğer hasarı ve/veya çoklu organ yetmezliği
Kreatininkinaz	↑	Kas hasarının gösterilmesi
BUN (Kan üre azotu)	↑	Böbrek hasarının gösterilmesi
Kreatinin	↑	Böbrek hasarının gösterilmesi
Troponin T/I	↑	Kardiyak hasarın tanı ve takibi
BNP/NT-proBNP	↑	Kardiyak yetersizlik
Myoglobin	↑	Kardiyak hasarın takibi
Tam Kan Sayımı	Lökosit ve nötrofil ↑ Lenfosit ve platelet ↓	Nötrofil/lenfosit oranının belirlenmesi
CD4+ T hücre sayısı	↓	Hücrel immün yanıtın değerlendirilmesi
CD8+ T hücre sayısı	↓	Hücrel immün yanıtın değerlendirilmesi
Protrombin zamanı (PT)	Uzar	Koagülopatinin tanımlanması
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)	Uzar	Koagülopatinin tanımlanması
Fibrinojen	↓	Devam eden koagülopatinin tanımlanması
D-Dimer	↑	Koagülopatinin tanımlanması
Ferritin	↑	İnflamatuvar yanıt
Eritrosit sedimentasyon hızı	↑	İnflamatuvar yanıt izlenmesi
C-reaktif protein (CRP)	↑	İnflamatuvar yanıt izlenmesi
Prokalsitonin	↑	Bakteriyel ko-enfeksiyonların tanımlanması
IL-6	↑	Sitokin fırtınasının tanımlanması

Tablo 9: Covid-19 Hastalarında Hastalık Ciddiyetine Göre Gözlenen Laboratuvar Sonuçları (71)

Laboratuvar Bulguları	Tüm Vakalar %	Hafif Pnömonili Vaka %	Ağır Pnömonili Vaka %
WBC<4000/mm ³	33,7	61,1	28,1
Lenfosit<1.500 mm ³	83,2	96,1	80,4
Trombosit<150.000mm ³	36,2	57,7	31,6
CRP ≥ 10 mg/L	60,7	81,5	56,4
LDH ≥ 250'u/L	41	58,1	37,1
AST> 40 U/L	22,2	39,4	37,1
D-Dimer ≥ 500 mg/dl	46,6	59,6	43,2

Covid-19 PCR (+) hastada laboratuvar testlerinde; kan lenfosit sayısı <800/ul veya CRP> 40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml veya troponin yüksekliği veya IL-6 yüksekliği veya fibrinojende azalma kötü prognostik faktör olarak değerlendirilir. (72) Yapılan bir çalışmada 61 Sars-Cov-2 tanılı hastada >49 yaş üzeri ve nötrofil lenfosit oranı (NLR)>3,12 olan hastaların ciddiyeti anlamlı olup yoğun bakım yatış oranı yüksek olarak saptanmış (73).

2.1.10. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Günümüzde Sars Cov-2 tanısını koymada yapılan yöntemlerde moleküler testler ve antikor testleri en önemlileridir. Tanı testlerinden olan viral antijen saptama öncelik verilen bir yöntem değildir (74). Bu antijen testi Sars-Cov-2 virüsü tarafından eksprese edilen proteinler yeterli miktardaysa tanıyıp spesifik antikorlara bağlanıp gözle görülür sinyal oluşturur. Bu test viral replikasyon aktif devam ettiğinde etkindir ve en iyi hiperakut ve erken enfeksiyonu tanımlamada kullanılır. Hızlı antijen testlerinin kalitesi birden çok faktöre bağlıdır. Duyarlılığı ve seçiciliği düşük olduğu için WHO tarafından önerilmemektedir (75).

SARS-CoV-2 tanısı için kullanılan iki nükleik asit saptama teknolojisi, gerçek zamanlı (Real Time) polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve yüksek verimli sekanslamadır. Sekanslama, her yerde ekipman yetersizliği, uygunsuzluğu ve maliyet yüksekliği nedeniyle kullanımı sınırlıdır (76). PCR testi; solunum yolundan alınan örneklerle patojenik virüsün tanımlanması en yaygın ve en basit şeklidir (77). En yaygın olarak örnek solunum yolundan nazofarenks, orofarenks, bronkoalevoelar lavaj veya balgamdan alınır. Alınan örneklerdeki virüs alt solunum yolunda, üst solunum yolu örneklerine kıyasla daha yüksek bulunmaktadır. Nazofarenksten alınan örnekler orofarenkse göre 2 kat duyarlı kabul edilir (78). Çeşitli ülkelerde farklı gen bölgelerini hedefleyen tanı kitleri sunulmuştur. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğu tarafından ülkemizde yapılan çalışmalar sonucunda 2 farklı PCR kiti mevcuttur. İlki Biospeedy RdRp gen analizi yapan kit ve ikinci PCR kiti ise DirectDetect (Coyote Bioscience, Çin) isminde N ve ORF1ab gene analizi yapan ithal bir kit olup kullanımı önerilmiş ve yetkili tüm merkezlere dağıtılmıştır (79).

PCR test örneği kişinin semptomları başlangıcından birkaç gün sonra alınması önerilmektedir. Virüs, üst solunum yollarında ilk haftanın sonunda, alt solunum yolu enfeksiyonlarında 3. 4. haftada pik yapmaktadır (80). PCR testlerinin duyarlılığı net olmamakla beraber ortalama %63-%78'dir. Test sonucunu etkileyen birden fazla faktör olduğu için yalancı negatiflik olma ihtimaline karşılık klinik şüphe duyulan hastalarda her gün test tekrarı önerilmektedir (81). Çin'de yapılan 82 vakalık bir çalışmada, hastalardan yapılan PCR testi, toraks tomografisiyle ile değerlendirildiğinde PCR testinin duyarlılığı %79'dan %94'e çıktığı gözlemlenmiştir (82). Akciğer tutulumu olan vakalarda üst solunum yolundan alınan örneklerde tespit edilen viral yük, tutulum olmayan veya çok az olan vakalarla kıyasla 2,5-2,8 daha düşük gözlemlenmiştir. Üst solunum yolundan alınan örnek negatif çıkan hastada alt solunum yolundan örnek alınması önerilmektedir (64).

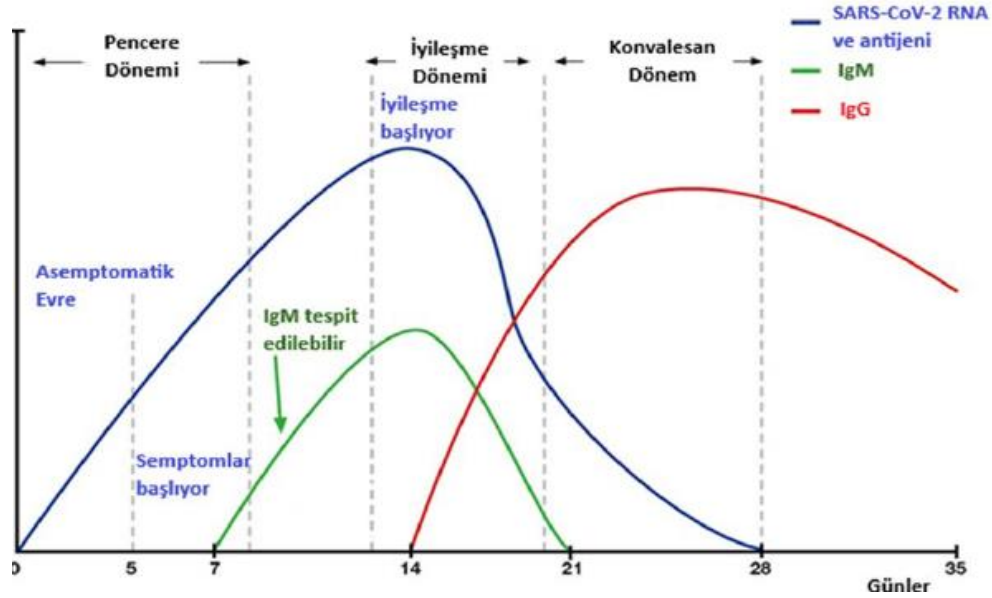
PCR, kısıtlılıklara rağmen Sars-Cov-2 enfeksiyonlarının doğrulanmasında uygulanan altın standart bir tanı yöntemidir (83). Sonuç olarak; Covid-19 tanısında yapılan PCR testi öncelikli başvuru test olmasına rağmen, yanlış negatiflik verebilmesi üzerine hastalığın tanı, takip, izolasyonu ve tedavisinde tek başına karar verici olmamalıdır. Hasta tüm elde edilen verilerle ele alınıp değerlendirilmelidir (84).

Serolojik testler ise viral RNA'nın belirlenemediği durumlarda tanı amaçlı, asemptomatik kişilerde salgın boyutunu belirlemek için ve enfeksiyonu geçiren kişilerde bağışıklık yanıtı göstermek amaçlı kullanılan önemli testlerdir (85). Elisa yöntemiyle kanda IgM, IgG, IgA tipi spesifik antikorlar veya total antikor gösterilmektedir. Testlerde sıklıkla hedef olarak seçilen proteinler, nükleokapsid (N) proteini ve konak hücre yüzeyinde eksprese edilen "Spike" (S) proteindir (86).

Zhao ve Ark.ları Çin'de yaptığı bir çalışmada PCR pozitif 173 Sars-Cov-2 hastasından toplanan kan numunelerinden elde edilen plazmada virüse karşı oluşan total antikor ile Ig M-Ig G antikorları değerlendirilmiş olup, hastalık başlangıcından sonraki ilk 7 gün boyunca, PCR pozitifliği %66,7 ve antikorlar için %38,3 olarak bildirilmiştir. Sonraki ikinci haftada pozitiflik oranları PCR için %54, antikorlar için %89,6 olmuştur (87). Farklı bir çalışmada ise 208 kişilik hasta grubunda antikor yanıt değişimine bakılmıştır. Ortalama olarak IgM ve Ig A saptanma süresi 3-6 gün, Ig G ise semptom başlangıcından 10-18 gün sonra saptanmıştır. Her hasta için PCR

pozitifliği ve Ig M pozitifliği, sadece PCR pozitifliği ile karşılaştırıldığında; sadece PCR %51,9 iken kombine olan %98,6 saptanmış (88).

Tablo 10'da hastalık seyri boyunca PCR +'liği ve antikorlar arasındaki ilişki gösterilmiştir. **Tablo 11'de** ise hastalık süresi boyunca antikor ve PCR +'liği arasındaki ilişki gösterilmiştir.



Şekil 6: Antikor Düzeyleri ile Hastalık Seyri Arasındaki İlişki(89)

Tablo 10: SARS-CoV-2/ Covid-19 Testleri ve Potansiyel Kullanımları (90)

Test Sonucu			Klinik Önemi
PCR	Ig M	Ig G	
+	-	-	Hasta enfeksiyonun pencere döneminde olabilir
+	+	-	Hasta enfeksiyonun erken döneminde olabilir
+	-	-/+	Hasta enfeksiyonun aktif fazındadır
+	-	+	Hasta enfeksiyonun geç evresinde ya da rekürrens döneminde olabilir
-	+	-	Hasta enfeksiyonun erken döneminde olabilir (PCR sonucu yanlış negatif olabilir)
-	-	+	Hasta enfeksiyonu geçirmiş ve iyileşmiştir
-	+	+	Hasta iyileşme sürecinde olabilir ya da PCR sonucu yanlış negatif olabilir

Tablo 11: Semptom Başladıktan Sonraki Günlerde Tanı Testi Duyarlılığı (91)

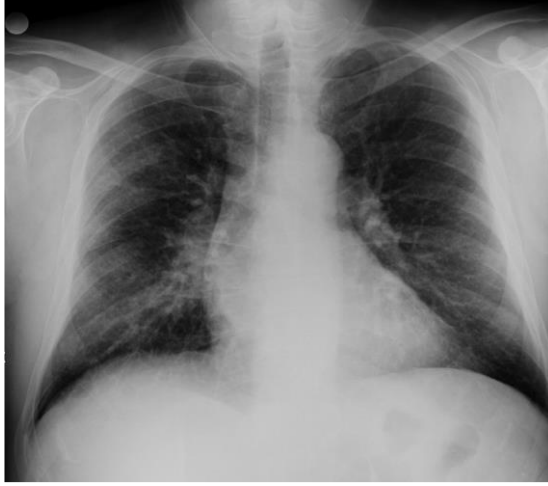
	Semptomlar Başladıktan Sonra Geçen Gün Sayısı		
	1-7. gün	8-14. gün	15-39. gün
Sars-Cov-2 hastalık günü			
RT-PCR	%67	%54	%45
Toplam Antikor	%38	%90	%100
Ig M	%29	%73	%94
Ig G	%19	%54	%80

2.1.11. Görüntüleme

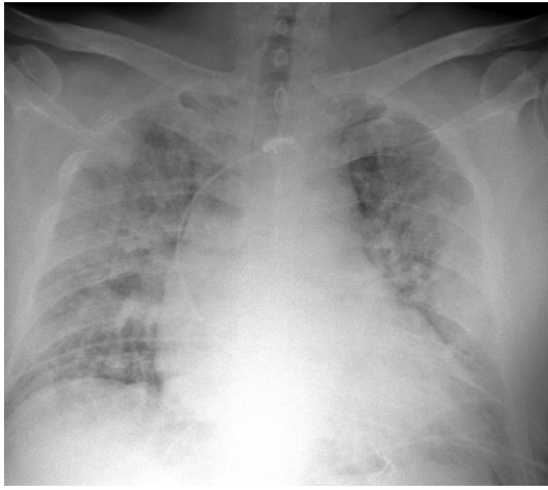
Toraks radyografisi, semptomları ve laboratuvar değerleriyle ön tanı olarak pnömoni düşündüğümüz hastalarda, ön tanımızı desteklemek, farklı patolojilerin ayırıcı tanısında ve pnömoninin oluşturduğu komplikasyonları ve pnömoni şiddetini ölçmemizde yardımcı olan tetkiklerdir (92). Sars-Cov-2 enfeksiyonunun oluşturduğu pnömoni tanısında ve takibinde akciğer grafisi, toraks tomografisi, toraks ultrasonografisi kullanılabilir (93).

Mikrobiyolojik tanı yöntemlerinde de bahsedildiği gibi Sars-Cov-2 tanısında PCR altın standarttır (83). Ancak PCR testinin yalancı negatiflik oranı yüksek olması ve sonuçlarının birden çok değişkene göre etkilenmesinden dolayı PCR testi dışında farklı tanı araçlarına ihtiyaç duyulmuştur. Özellikle toraks radyografisi hastalığın tanısını koyma oranını yükseltmektedir (94).

Akciğer grafisi genellikle pnömonide daha düşük radyasyon dozuna maruz kalmaları açısından ilk tercih edilmesi gereken görüntülemedir. **Resim 1a'da** gösterildiği gibi hastalığın erken dönemlerinde akciğerde oluşan buzlu camlar direk grafide gözlenmeyebilir. Sars-Cov-2 pnömonisinde akciğer grafisinin duyarlılığı %30-%60 arasında bildirilmiştir (95). Covid-19 pnömoni tablosu ilerledikçe hastada **Resim 1b'de** gösterildiği gibi direk grafide bilateral, özellikle alt zonlarda periferik ağırlıklı, düzensiz sınırlı opasite artışı ve konsolidasyon görülür. Plevral efüzyon nadir olarak %3 görülür (96).



Resim 1'a: 49 Yaşındaki Erkek Hastada Erken Dönemde Sağda Daha Belirgin Orta ve Alt Zonlarda Periferik Düşük Dansiteli Opasitler (97)

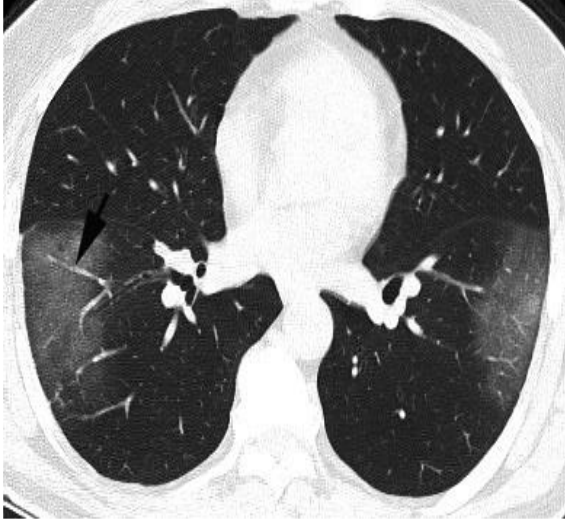


Resim 1'b: Progresyon Sonucu Yaygın Düşük Dansiteli Periferik Ağırlıklı Düzensiz Opasiteler (98)

PCR testinin hastalığın erken dönemde negatif olabileceği ve tomografi çekiminin kolay olması toraks bilgisayarlı tomografi kullanımını kolaylaştırmaktadır. Sars-Cov-2 tanısında ve tedavi izlemi ile gelişebilecek komplikasyonların değerlendirilmesinde en önemli görüntüleme yöntemidir (99). Yapılan bir çalışmada hastalar PCR baz alınarak değerlendirilip tomografi görüntülemesi yapılmış olup tomografinin duyarlılığı %97, seçiciliği ise %25 olarak bildirilmiştir (100). Fleischner Cemiyeti tarafından tomografinin özellikle hastalığın erken dönemlerinde negatif öngörü değeri düşük olması nedeniyle bir tarama testi olarak önerilmemiştir (101).

Çekim yöntemi olarak hastaları radyasyon maruziyeti azaltmak için yüksek çözünürlüklü ince kesit (1-1,5 mm) ve kontrastsız olarak uygulanmalıdır. Eğer hasta kliniğinde Covid-19 komplikasyonu olarak pulmoner emboli düşünülüyorsa pulmoner anjiyo protokolü ile tomografi çekilmelidir (102).

Sars-Cov-2 pnömonisinde toraks tomografisinde en sık görülen bulgu aşağıda **Resim 2’de** gösterildiği gibi buzlu cam görünümüdür. Çoğunlukla bilateral, akciğer alt loblarda periferik ve posterior yerleşimlidir. Konsolidasyonlarla beraber gözlenmekte olup infiltrasyonların oluşumunda organize pnömoni, alveolar hasar ve ödem birlikteliği düşünülmelidir. Buzlu camlar nadiren de olsa nodüler görünümde olabilir (**103**). Görülme sıklığı yapılan bir çalışmada %88 saptanmıştır (**104**). Caruso ve arkadaşlarının (**105**) yaptığı çalışmada ise hastalarının %100’ünde saptanmıştır.



Resim 2: 45 Yaşında Kuru Öksürük, Ateş Şikayetiyle Gelen Erkek Hasta Erken Dönemde Bilateral Buzlu Cam Opasiteleri Sarı ve Siyah Okla Gösterilmiştir. (**106**)

Covid-19 pnömonisinde alveol içindeki havanın yerine patolojik hücrelerin dolması sonucu dansitesi artması üzerine konsolidasyonlarda gözlenir (**107**). Bu konsolidasyonlar genelde multifokal, segmental, yamalı tarzda, daha çok alt loblarda ve periferik yerleşimli düzensiz sınırlıdır. Yapılan bazı çalışmalarda ise %30-%50 arasında görüldüğü bildirilmektedir (**108**).

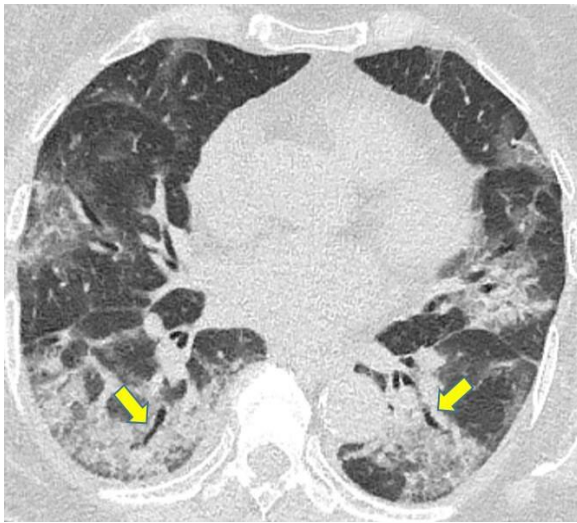
Konsolidasyon içerisinde izlenen fokal hava kabarcığına bağlı olarak Air-bubble işareti gözlemlenebilir. Covid-19 hastalığının takipleri sırasında yapılan görüntülemelerde yeni ortaya çıkan konsolide alanlar hastalığın progrese olduğunu gösterir (**109**). **Resim 3’te** konsolidasyonlar, **Resim 4’te** ise Air- bubble gösterilmiştir.



Resim 3: Multifokal, Segmental, Yamalı Tarzda, Daha Çok Alt Lob ve Periferik Yerleşimli, İrregüler Sınırlı Konsolidasyonlar (110)

Resim 4: Sağ Alt Lobta Sarı Okla Gösterilen İçerisinde Hava Kabarcığı (Air Bubble) İşareti Olan Konsolidasyon Mevcut (111)

Hastalığın seyri boyunca infiltrasyonlara bağlı havanın yerine yumuşak doku geçtiği alanlarda bronşun içinde hava bronkogramı gözlenir ve **Resim 5**'te gösterilen bu bronkogramlar Covid-19 pnömonisinde %80 sıklıkta gözlemlenmiştir (112). Yapılan çalışmalarda, bronş duvar kalınlaşması kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.



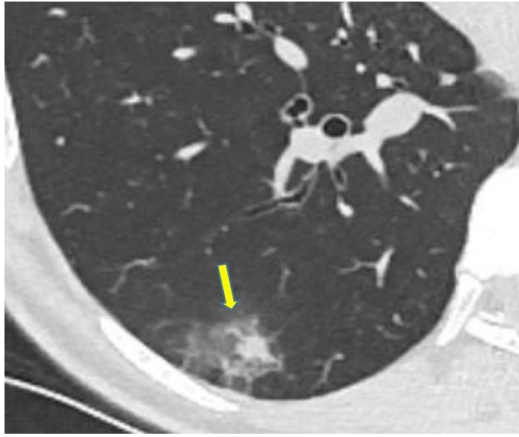
Resim 5: Sarı Oklar ile Gösterilen Hava Bronkogramları (111)

Hastalığın akciğer parankiminde oluşturduğu hasar sonucunda oradaki enflamasyona sekonder damar tutulumu oluşur ve **Resim 6** gibi parankimde vasküler genişlemeler oluşur. Bu vasküler genişleme Covid-19 pnömonisinde %70 oranında gözlenir (113,114).

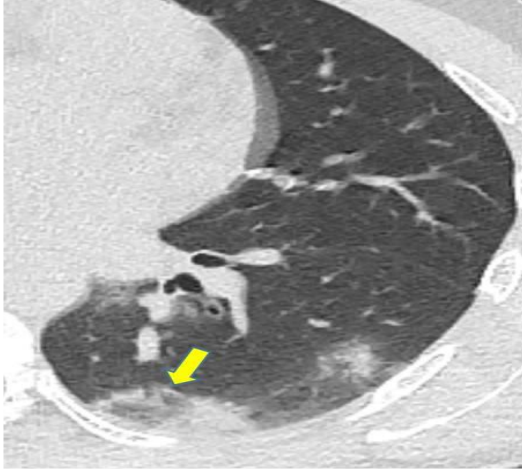


Resim 6: Covid-19'a Bağlı Parankimde Vasküler Genişleme (111)

Covid-19 pnömonisinde, fungal pnömonide de görülebilen **Resim 7** gibi halo işareti veya organize pnömonide de görülen **Resim 8** gibi ters halo işareti görülebilmektedir (115).



Resim 7: Akciğer Parankim Dokusunda Nodül Etrafında Oluşan Buzlu Cam Görünüyor. Buna Verilen İsim Halo İşareti Sarı Okla Gösterilmiştir. (111)



Resim 8: Santralinde Buzlu Cam Etrafında Konsolidasyon İzlenen Ters Halo İşareti Sarı Ok ile Gösterilmiştir. (111)

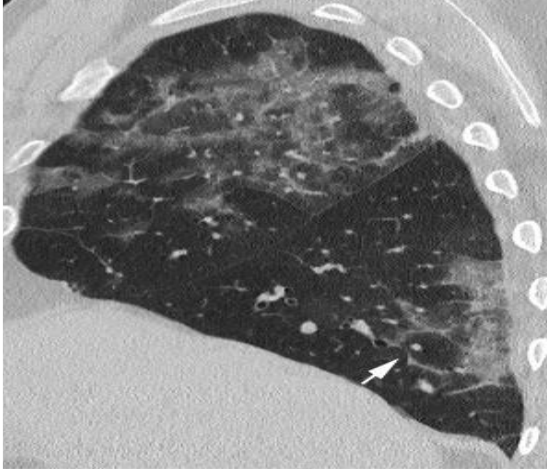
Yapılan çeşitli çalışmalarda Covid-19 pnömonisinde %5-%89 arasında kaldırım taşı görünümü gözlenmiştir. Hastaların takibinde **Resim 9'da** gösterildiği gibi buzlu cam yoğunluğundaki artış ve kaldırım taşı görünümü erken pnömoni döneminde saptanırken, bu görünümün konsolidasyona ilerlemesi ve plevral efüzyon eşlik etmesi hastalığın geç dönemi olarak gösterilmiştir (116).



Resim 9: Kaldırım Taşı Görünümü İnterlobüler ve İnterlobüler Septal Kalınlaşmaların Süperpoze Olduğu Yaygın Buzlu Cam Opasiteleri Görünümü (117)

Bazı çalışmalar sonucunda Covid-19 hastalığında çapı <3cm olacak şekilde nodüllere %6-%8 oranında rastlanmıştır (116). Hastalığın iyileşme evresinde ise sekel odakların oluşturduğu **Resim10'daki** gibi subplevral ve parankimal bantlar izlenmektedir (114). Hastalarda ayrıca plevral efüzyon, fokal plevral kalınlaşma çok nadir gösterilmiştir. Bunların varlığı kötü prognostik belirteç olarak düşünülmektedir (116). Covid-19 pnömonisinde toraks tomografisinde çeşitli yazılımlar ya da görsel

olarak, dansite artımlarının kapladığı alan, pnömoninin kaç segmenti ve segmentlerin ne kadar tutulduğu skorlanarak akciğer tutulum oranı, enfeksiyonun şiddeti öngörülebilir (118).



Resim 10: Beyaz Ok ile Gösterilen Fibroze Bağlı Gelişen Parankimal Bant (119)

Covid-19 hastalarının toraks tomografi görüntüleri farklı çalışmalara göre evrelendirilmiştir. Yapılan bir çalışmaya göre dört evreye ayrılabilir (116).

Erken dönem: Hastalığın semptom başlangıcından itibaren ilk dört gününü kapsar. Bu evrede genelde tek taraflı veya iki taraflı alt loblarda buzlu camlar temel radyolojik görüntüdür.

İlerleyici dönem: Hastalığın semptom başlangıcından itibaren 5.-8. günleri arasını kapsar. Hastalığın hızlı ilerlediği dönemdir. Buzlu camlar artarak kaldırım taşı görünümdeki infiltrasyonlar ve konsolidasyonlar eşlik eder.

Pik dönem: Hastalığın semptom başlangıcından itibaren 9.-13. günler arasını kapsar. İnfiltrasyonlar pik yapar, konsolidasyonlar baskın hale gelir. Parankimal bantlar gözükabilir.

Gerileme dönemi: Hastalığın semptom başlangıcından itibaren 14.günden sonrasını kapsar. Konsolidasyon alanları gerilemeye başlar, kaldırım taşı görünümü yok olur. Ortalama 26. günde regrese olur ve parankim hasarına bağlı sekel fibrotik alanlar gelişebilir (120).

Patern	Tanım
Klasik Covid-19 (%100 güvenilir)	Bilateral, periferik ve alt loblarda buzlu cam opasiteleri Kaldırım taşı bulgusu Periferik konsolidasyon Hava bronkogramı Ters halo/halo
Olası Covid-19 (%71-%99 güvenilir)	Periferik, alt loblarda baskın konsolidasyon Ters halo/perilobüler patern Sınırlı sayıda buzlu cam opasitesi
Belirsiz (<%70 güvenilir)	Diğer üç gruba uymayan radyolojik olarak Covid-19 benzerlik gösteren klinik olarak farklı tanı düşündüren hastalıklar (interstisyel akciğer hastalıkları, bağ dokusu hastalıkları)
Covid-19 ile uyumsuz	Lober pnömoni Kaviter enfeksiyon Tomurcuklu dal görünümü Yaygın pulmoner fibrozis Lenfadenopati, efüzyon

Britanya Toraks Görüntüleme Derneğinin yaptığı sınıflama **Tablo 12'de** gösterilmiştir (**121,122**).

Tablo 12: Britanya Toraks Görüntüleme Derneğinin yaptığı Co-Rads Sınıflaması (**121,122**)

Derece	Kuşku düzeyi	Bulgular
CO-RADS 0	Değerlendirilemedi	İnceleme teknik olarak yetersiz.
CO-RADS 1	Çok düşük	Normal veya enfeksiyon dışı bulgular
CO-RADS 2	Düşük	Diğer enfeksiyonlar için tipik bulgular (Tomurcuklu dal, sentrilobüler patern, lobar ya da segmental konsolidasyon, kavitasyon)
CO-RADS 3	Orta/belirsiz	Hem Covid-19 hem de diğer hastalıklarda görülen bulgular (santral buzlu cam opasiteleri, pulmoner ödemi düşündüren interlobüler septal kalınlaşma ya da plevral efüzyonla birlikte homojen, yaygın buzlu cam görünümü, sentrilobüler olmayan veya visseral plevraya komşu olmayan buzlu cam nodülleri)
CO-RADS 4	Yüksek	Covid-19 açısından kuşkulu/olası bulgular (Tipik olan bulguların tek taraflı olması, visseral plevraya yakın olmaması, peribronkovasküler ağırlıklı yerleşim ya da zeminde olan pulmoner bozuklukları üzerine süperpoze bulgular)
CO-RADS 5	Çok yüksek	Covid-19 için tipik bulgular (bilateral ve multifokal, fissür de dahil visseral plevraya komşu, konsolidasyon içeren ya da içermeyen buzlu cam opasiteleri) <ul style="list-style-type: none"> • Diğer tipik bulgular: Bilateral, multifokal, visseral plevraya komşu konsolidasyon ya da kaldırım taşı içeren opasiteler, çizgisel/subplevral opasiteler, organize pnömoni bulguları, ters halo, hava bronkogramı ve vasküler dilatasyon • Diğer sınıflamaların aksine yalnızca periferik değil fissüre komşu da tipik kabul edilir. • Alt lob ağırlıklı tutulum zorunlu değildir.
CO-RADS 6	Kesin tanı var.	RT-PCR pozitif hasta

Sık kullanılması toraks ultrasonografisi Covid-19 enfeksiyonunda yatak başı yapılabilen bir teknik olduğu için birçok yönden avantajlıdır (123). CLUE protokolü (Covid-19 Lung Ultrasound in Emergency protocol) ile her iki akciğerde 12 alan taranır. Her akciğer alanı 0-3 arası puanlanır, normal akciğer skoru 0, hafif bulgular 1-5, orta bulgular 5-15, şiddetli bulgular >15 puan olarak belirtilmektedir (124).

Toraks Covid-19 ultrasonografisinde görülen bulgular: (125)

- B çizgisinde artış,
- Plevral çizgilerde düzensizlikler ve plevral kalınlaşmalar,
- Subplevral küçük konsolidasyonlar (<1cm) veya nadir hava bronkogramlarının olduğu daha büyük konsolidasyonlar (>1cm),
- Nadir olarak plevral efüzyon.

Sars-Cov-2 enfeksiyonunda radyolojik tetkik kullanımına dair Fleischner Cemiyetinin önerileri kullanılmaktadır. Öneriler şu şekildedir (126).

-Covid-19'da asemptomatik hastalarda tarama testi olarak görüntüleme önerilmez.

-Covid- 19'da hastalığın progresyon riski yoksa hastalık hafif ise görüntüleme önerilmez.

-Orta ağır olgularda görüntüleme gereklidir.

-Tanısı kesin hastalarda solunumsal semptomlarda kötüleşme olursa görüntüleme gereklidir.

-Tomografiye erişim zor ise solunumsal kötüleşme yok ise hastalar için direk grafi tercih edilebilir.

-Mekanik ventilatöre bağlı tanısı kesin hastalarda günlük grafi gerekli değildir.

-Hastalığı geçiren kişilerde iyileştikten sonra fonksiyonel bozulma veya hipoksemi varsa tomografi çekilmelidir.

-İnsidental olarak tomografide Covid-19 bulguları mevcut olan hastalara PCR testi gereklidir.

Sonuç olarak Covid-19 tanısında esas olarak PCR testi olmakla beraber, erken dönemde testlerin duyarlılığı düşük olması nedeniyle görüntülemeler öne çıkmaktadır. Özellikle akciğer grafisi ve toraks tomografisi tercih edilmektedir.

2.1.12. Hastane yatış endikasyonları

Sars-Cov-2 virüsünün yarattığı pnömonin hastane yatışları için kullanılan bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. Hastalık hafif, orta, şiddetli ve kritik hastalık olarak ayrımı yapılmakta ve hastane yatışları bu şekilde değerlendirilmektedir (58). Ciddi hastalıklar hastane yatışı yapılmakta olup kritik hasta grupları genellikle yoğun bakım takibi yapılmaktadır. Ciddi Covid-19 pnömoni hastasında dikkate alınması gereken özellikler **Tablo 13**'de belirtilmiştir (23).

Tablo 13: Ciddi Covid-19 Pnömoni Hastasında Dikkate Alınması Gereken Özellikler (23)

Yaş (>50/yıl)
Dispne, takipne, hipoksi
Risk faktörleri (kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları, immün süpresif hastalıklar)
Lenfosit <800/ul
Crp> 40 mg/l
Ferritin >500 ng/ml
D-Dimer> 1000 ng/ml
PA akciğer grafisi ve/veya toraks tomografisinde bilateral yaygın pnömoni

Sars-Cov-2 pnömonisinde yoğun bakım yatış kriterleri (7)

- Solunum sayısı >30
- Dispne ve solunum güçlüğü bulguları
- 5 litre/dakikadan ve üstünde nazal oksijene rağmen oksijen saturasyonu <%90 ve arter kan gazında parsiyel O₂ basıncının <70 mm/Hg olan olgular
- PaO₂/Fio₂ <300
- Laktat> 4 mmol/L
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg ve bazal sistolik kan basıncından 40 mmHg' dan fazla düşüş ve OAB<65mmHg

- Cilt perfüzyon bozukluğu
- Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları, trombositopeni, konfüzyon
- Troponin yüksekliği, aritmi
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

2.1.13. Pnömoni şiddet skorlama sistemleri

Pnömoni hastaları, sık kullanılan bazı skorlamalar ile mortalite açısından değerlendirilip hastane yatışı sağlanılmaktadır. Örnek olarak en sık Curb-65 ve PSI kullanılır (127). **Tablo 14** ve **Tablo 15**'te da gösterildiği gibi Curb-65 ve modifiye Curb-65 mortalitesi yüksek olan pnömonili hastaları belirlemek için kullanılmaktadır ve kullanımı kolay skorlama sistemidir (128). **Tablo 16**'da olduğu gibi PSI ise pnömonili hastaların gereksiz yere hastaneye yatışlarını engellemek için kullanılan skorlamadır (129).

Tablo 14: Curb 65 Puanlama Sistemi (128)

Semptom	Puan
Konfüzyon	1
BUN > 7mmol/L	1
Solunum sayısı ≥ 30	1
Kan basıncı sistolik kan basıncı <90 mmHg, diastolik kan basıncı ≤ 60 mmHg	1
Yaş ≥ 65	1
Curb-65 skoru 0 ve 1 puan olan hastalar ayaktan tedavi alabilecekken ≥ 2 puan alanlar yatarak tedavi almaları gerekmektedir.	

Tablo 15: Modifiye Curb-65 Puanlama Sistemi (128)

Semptom	Puan
Konfüzyon	1
BUN \geq 21mmol/dL veya dehidratasyon varlığı	1
Oksijen saturasyonu \leq 90 (paO ₂ \leq 60)	1
Sistolik kan basıncı \leq 90 mmHg	1
Yaş kadın \geq 75 erkek \geq 70	1
0 puan olan hastalar evde tedavi 1-2 puan alan hastalar ev veya hastanede tedavi 3 puan alan hastalar hastanede tedavi 4-5 puan alan hastalar: yoğun bakım'da tedavi	

Tablo 16: PSI (Pnömoni Severty Index) Puanlama Sistemi (129)

Yaş: yıl/erkek	Yaş: yıl – kadın	Sistolik tansiyon <90 mmHg	20
Plevral efüzyon	10	Ateş <35 ⁰ C veya \geq 40 ⁰ C	15
Huzurevinde kalmak	10	Nabız \geq 125	10
Malignite varlığı	30	Arter ph <7,35	30
Karaciğer hastalığı	20	BUN \geq 30 mg/dl	20
Kardiyovasküler, serebrovasküler hastalık	10	Na <130 mmol/L	20
Renal hastalık	10	Glukoz \geq 250 mg/dl	10
Mental bozukluk	20	Htc <%30	10
Solunum sayısı \geq 30/dakika	20	PaO ₂	10
Tablo 16: PSI (Pnömoni Severty Index) Puanlama Sistemi			
Sınıf	Skor	30 günde mortalite	
Class I	Kardiyovasküler, Serebrovasküler, Böbrek, Karaciğer hastalığı yok.	%0,1	
Class II	<70 puan	%0,6	
Class III	71-90 puan	%0,9-2,8	
Class IV	91-130 puan	%8,2-%9,3	
Class V	>130 puan	%27-% 29,2	
Class IV -V HASTANE ŞARTLARINDA TEDAVİ EDİLMELİDİR.			

2.1.14.Covid-19 Tedavisi

Covid-19 pandemisinde milyonlarca kişi hastalıkla enfekte olmuş ve hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir (130). Günümüzde Sars-Cov-2 pnömonisinde etkinliği kanıtlanmış güvenilir tedavi bulunmamaktadır (10). Pandemi boyunca dünyanın çoğu kliniği araştırma alanı olmuş olup tedavi protokolü her klinikte farklılık göstermektedir. Günümüzde kullanılan ajanlardan ruhsatlı kullanılan ilaç yoktur (131). Covid-19'da tedavi genellikle iki aşamalı ele alınmalıdır (132). Hastalığın erken döneminde, virüsü baskılayıp hastalığın sitokin fırtınasına ilerlemesini engellemek ve bunun için özellikle antiviral tedavi önerilir. İkinci aşama olarak sitokin fırtınasına giren hastaya sitokin antagonistleri kullanılarak hastalık önlenmeye çalışılmaktadır (133).

Kısaca makrofaj aktivasyon sendromu hastalığın kötü gidişatını gösterir. Makrofaj aktivasyon sendromu tanısını koyabilmek için ardışık değerlendirmeler yapılması gerekir. Bu değerlendirmeler sonucunda progresyon belirginse hastada makrofaj aktivasyon sendromu düşünülmelidir (10).

- Dirençli ateş
- Progresyon gösteren CRP
- Normal değerlerin üstünde giderek artan ferritin
- D-Dimer yüksekliği, lenfopeni, trombositopeni, nötrofil
- Karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, LDH) bozulma
- Hipofibrinojemi

2.1.15. Covid-19'da antiviral tedavi

-Klorokin, Hidroksiklorokin

Sars-Cov-2 tedavisi için etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmadığı için FDA tarafından onay alamayan bir ilaçtır. Normalde özellikle romatolojik hastalıklarda ve sıtma tedavisinde kullanılan antimalaryal bir ilaçtır (134). İlacın immünmodülatör etkisi olması sayesinde antiviral etkinliği artmaktadır. Antitrombotik, aterosklerotik, anti-inflamatuar ve antilipidemik etkileri mevcuttur (135). Özellikle birlikte kullanılan bazı ilaçlarla etkileşim yapabilir. Kardiyak ileti hızını bozarak ekg'de QT süresini uzatabilir ve ölümcül sonuçlara yol açabilir. Ayrıca retinal toksisite önemli yan etkilerinden biridir (131). Çin'de yapılan bir çalışmada hidroksiklorokin kullanan hastalarda ateş ve öksürük erken evrede düzelmiş 4 kişi de solunumsal semptomlar

kötüleştirmiştir (136). Çalışmaların çoğunda elde edilen veriler kısıtlı sayıda olup hastalığın gidişatını doğru yansıtmayacak çalışmalar yoktur. Gautret ve ark. (137) yaptığı çalışmada hidroklorokin ve azitromisin beraber kullanılmış 1061 hastada %65’inde akciğer tutulumu mevcut olup %4 yoğun bakım yatışı olmuştur. Ölüm oranı ise %1,3 olarak belirlenmiştir. Ülkemizde de pandemi başlangıcından itibaren tedavide baş sıralarda yer alsa da günümüzde aktif tedavi de kullanılmamaktadır (10).

Remdesivir

Çeşitli RNA virüslerine etkili viral RNA transkripsiyonunun sonlanmasına neden olarak etki eden geniş spektrumlu antiviral ilaçtır (138). Wang ve ark. (139) hücre kültüründe yapmış oldukları çalışmada Huh-7 hücrelerinde Covid-19 enfeksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü randomize yapılan bir çalışmada 1107 hastanın 531’ine remdesivir 1.gün yükleme 200 mg sonrasında 2-10 gün arası 100 mg/gün olarak uygulanmıştır. 518 hastaya ise plasebo uygulanmıştır. Sonuç olarak plaseboya göre remdesivir verilen hastalar ortalama 4 gün daha önce iyileşme süresi gösterdiği belirtilmiştir (140). Özellikle karaciğer fonksiyon bozukluğu, ishal, döküntü, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hipotansiyon yapmaktadır (141). Ülkemizde aktif tedavi de kullanılmamaktadır (10).

Favipiravir

Japonya’da aslında nöraminidaz ve M2 protein inhibitörlerine dirençli influenzaya karşı üretilen geniş spektrumlu RNA virüslerine etkili RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olan bir pürin analogu ilaçtır (142). İlacın etki mekanizması olarak virüsün RNA replikasyonunu engelleyerek antiviral etkinlik oluşturur (143). Çin’de yapılan bir çalışmada 116 Covid-19 hastasına favipiravir ilk gün 2x1600 mg/gün sonraki 10 gün 2x600 mg/gün, 120 Covid-19 hastasına umifenovir verilmiş. Birinci hafta sonunda iyileşme hızı anlamlı fark bulunmamış. Ancak favipiravir kullananların öksürük ve ateş semptomları daha erken sonlanmıştır (144). Yapılan farklı bir çalışmada ise favipiravir ilk gün 2x1600 mg/gün sonraki 14 gün 2x600 mg/gün ve lopinavir/ritonavir tablet 2x2, her iki ilacın yanında ise IFN alfa 5 MÜ 2x1 inhaler olarak verilip kıyaslanmıştır. Sonuç olarak favipiravir alanlarda viral yükte azalma ve akciğer görünümünde daha güçlü düzelmeye gözlenmiştir (145). Gebelerde

kullanımı önerilmemektedir. Günümüzde sağlık bakanlığının son yayınladığı Covid-19 rehberinde tedavi olarak asemptomatik, komplike olmayan veya hafif-orta pnömonisi olan ve ağır pnömonisi olan Covid-19 hastalarına favipiravir 200 mg tablet ilk gün yükleme dozu olarak 2x1600 mg sonrasında 5 gün idame olarak 2x600 mg önermektedir (10).

Lopinavir/Ritonavir

Kombine proteaz inhibitörü olup, genellikle HIV tedavisinde kullanılmaktadır. SARS tedavisinde net sonuçlar vermese de MERS-COV için IFN-beta ile beraber kullanımı hastalığa güçlü etkisi göstermesinden dolayı Covid-19'da kullanılan antiviral ajanlardan biridir (146). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 199 Covid-19 hastasına standart tedavi ve ek olarak Lopinavir/Ritonavir verilip karşılaştırılmıştır. Hastalıkta klinik iyileşme standart tedavide 16 gün olup, bu tedavide ortalama 15 gün olarak belirlenmiştir. Lopinavir/Ritonavir tedavisi alanlarda yoğun bakımda yatış süresi, mortalite daha az saptanmıştır. Yan etki olarak gastrointestinal semptomlar saptanmıştır. Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneğine göre bu kombine ilacın Covid-19 tedavisinde kullanımını klinik çalışmalarda kalmasını önermiştir (147).

Azitromisin

Pandemi başladığından itibaren hidrosiklorokin ile ilk tercih olarak kullanılan makrolid grubu bir antibiyotiktir. Günümüzdeki Sağlık Bakanlığının son klavuzunda tedavide önerilmemektedir (10). Yapılan bir çalışmada hasta sayısı net bilinmemekle beraber Covid-19 hastalarına 10 gün boyunca 3x200mg/gün hidrosiklorokin ve ilk gün 500mg/gün yükleme idame olarak 4 gün 250/mg/gün verilmiş olup azitromisin kullanan Covid-19 hastalarında PCR negatifleşmesi daha fazla saptanmıştır (148).

Oseltamivir

Covid-19'a yapılan bir çalışmada %4,3 influenza virüsü berebar eşlik etmektedir (149). WHO ve çoğu ülkenin kendi tedavi klavuzunda Covid-19'a influenza eşlik etmediği sürece kullanımını önerilmemektedir (10).

Umifenovir (Arbidol)

Arbidol, virüsün hücreye girişinin inhibisyonu, füzyon inhibisyonu ve replikasyonu engelleyici etki göstererek Rusya ve Çin’de influenza A ve B tedavisi ve profilaksisinde lisans almış bir ilaçtır **(150)**. Rusya’da yapılan bir çalışmada SARS tedavisinde kullanılarak virüsün çoğalmasını engellediği gösterilmiştir **(151)**. Farklı bir çalışmada ise 16 Covid-19 hastasına arbidol, 34 Covid-19 hastasına 7 gün boyunca lopinavir/ritonavir tedavisi verilerek karşılaştırılmış. Başvurudan sonraki 14.günde arbidol kullanan hastaların viral replikasyon baskılanması lopinavir/ritonavire göre daha yüksek bulunmuş ve arbidol üstünlüğü gösterilmiştir **(152)**.

Sonuç olarak ülkemizdeki sağlık bakanlığının yayınladığı rehberine göre; **(10)**

Ayaktan izlenecek hastalarda

- Asemptomatik ise Favipiravir 200 mg tablet 1. gün yükleme 2x1600 mg 5 güne tamamlayacak şekilde 2x600 mg idame
- Komplike olmayan veya hafif-orta pnömonisi olan olası/kesin Sars-Cov-2 hastalarında Favipiravir 200 mg tablet 1. gün yükleme 2x1600 mg 5 güne tamamlayacak şekilde 2x600 mg idame

Yatış endikasyonu olan Sars-Cov-2 hastalarında

- Komplike olmayan olan olası/kesin Sars-Cov-2 hastalarında Favipiravir 200 mg tablet 1. gün yükleme 2x1600 mg 5 güne tamamlayacak şekilde 2x600 mg idame
- Hafif-orta pnömonisi olan olası/kesin Sars-Cov-2 hastalarında Favipiravir 200 mg tablet 1. gün yükleme 2x1600 mg 5-10 güne tamamlayacak şekilde 2x600 mg idame
- Ağır pnömonisi olan olası/kesin Sars-Cov-2 hastalarında Favipiravir 200 mg tablet 1. gün yükleme 2x1600 mg 5-10 güne tamamlayacak şekilde 2x600 mg idame

Hastalığa influenza virüsü eşlik ettiği düşünülürse Oseltamivir eklenmelidir. Favipiravir gebe ve lohusalarda önerilmez.

2.1.16. Covid- 19’da sitokin fırtınası tedavisi

Kortikosteroidler

Covid-19 pandemisinin erken dönemlerinde steroidler tedavide önerilmemekteydi. Başlangıçta sağlık bakanlığının kılavuzunda makrofaj aktivasyon sendromu gelişen hastalarda günlük 0,5-1 mg/kg dozlarını aşmayacak şekilde kullanılması önerilmiştir (7). Çin de ise tedavi olarak dispne ve radyoloji bulguları dikkate alınarak 3-5 gün boyunca 1-2 mg/kg/gün önerilmiştir (153). Sağlık bakanlığının en son güncel kılavuzunda dispne ile başvuran hastalarda oksijen ihtiyacı mevcut ise 6 mg/gün deksametazon veya 0,5-1 mg/kg prednisolon veya metilprednisolon 10 gün önerilmektedir. Eğer bu tedaviye rağmen hastalık progresyon gösterirse 3 gün pulse steroid tedavisi verilebilir. (≥ 250 mg/gün). Buna rağmen tedavide fayda görülmez ise antisitokin tedavi önerilmektedir (10).

Tosilizumab

Covid-19 yarattığı tahribat arttıkça hastada IL-6 düzeyleri giderek artar. Tosilizumab ise IL-6 antagonistidir (154). Çin’de yapılan bir çalışmada Covid-19’dan dolayı yoğun bakım tedavisi alan 21 hastaya tosilizumab verilmiş ve hastalarda radyolojik görüntülerde, CRP, lenfopeni, ateş ve hipoksemide belirgin düzelme görülmüş (155). İlaç 8 mg/kg dozunda maximum 800 mg iv olarak verilebilir. Hastalığın sonraki günkü şiddetine göre aynı doz tekrarlanabilir (156).

Anakinra

Anakinra rekombinan IL-1 sitokin reseptör antagonistidir. Makrofaj aktivasyon sendromu döneminde kullanılması önerilmektedir (157). Hastalığın şiddetine göre günde bir veya iki defa 100 mg subcutan şeklinde, şiddetli bulgular var ise 3x1 200 mg iv uygulanması önerilmektedir (10).

İvermektin

Avustralya’da FDA onaylı antiparaziter bir ilaç olan ivermektini kullanarak yapılan in vitro çalışmada Covid-19 replikasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir. Klinik çalışmalarda halen araştırmalar Covid-19 tedavisinde kullanılabilmesi için devam etmektedir (157).

İmmün Plazma

Pasif antikör tedavisi etkenle daha önceden karşılaşmış ve immün sistemi aktive olmuş kişilerden etkene karşı açık olan kişilere antikörlerin aktarılması olarak tanımlanır (158). WHO ve FDA plazma tedavisini H1N1, SARS-COV-1 VE MERS-COV salgınlarında kullanıldığı belirtmiştir. Buna istinaden Covid-19'da da kullanılabileceğini belirtmiştir (159,160). Sağlık bakanlığının ülkemizdeki yayınladığı klavuzuna göre hastalıkta semptomlar ortaya çıktıktan sonraki 7-14 gün içinde kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Hastalığın makrofaj aktivasyon sendromu olduğu dönemde ise kullanım önerilmemektedir. Ülkemizde özellikle yoğun bakım tedavisi alan hastalarda kullanılmaktadır (10).

2.1.17. Covid- 19'da antikoagülan tedavi

Sars-Cov-2 virüsü doğrudan endotel hasarı, sepsise bağlı vasküler bozukluk ve hastalık sonucu immobiliteye bağlı olarak tromboza neden olmaktadır (161). Uluslararası tromboz ve hemostaz derneğinin önerisiyle Covid-19 hastalarında trombosit, pt, aptt, fibrinojen, D-Dimer düzeyleri kesinlikle değerlendirilmelidir (162). Covid-19 tanısı alıp hastaneye yatışı olan tüm hastalara kontrendikasyon olmadığı sürece tromboz profilaksisi yapılmalıdır. Profilaksi olarak düşük molekül ağırlıklı 4000 anti-Xa heparin (enoksaparin) önerilmektedir (163).

Hafif klinikteki Covid-19 hastalarına (10)

- BMI <40 kg/m²: Enoksaparin 40 mg/gün subcutan
- BMI > 40 kg/m²: Enoksaparin 40 mg/gün 2x1 subcutan
- Crcl <30 ml/dk: Enoksaparin önerilmez. Standart heparin 5000 U sc 2x1 veya 3x1

Ağır klinikteki Covid-19 hastalarına

- CrCl >30 ml/dk enoksaparin 40 mg 2x1 sc veya heparin 7500 U 3x1

Heparinle alakalı kontrendikasyonu olan veya heparin ilişkili trombositopenisi ve heparin ilişkili tromboz öyküsü olan hastalara DMAH yerine fondaparinux önerilir. Covid-19 hastaları hastaneden eksternasyonunda antikoagülasyon profilaksisi önerilmektedir. Düşük riskli Covid-19 hastalarında rivaroxaban 31-39 gün, betrixaban

35-42 gün, enoxaparin 14-30 gün, aspirin 30 gün önerilmektedir. Yüksek riskli Covid-19 hastalarında (D-Dimer en az 2 kat yüksek, aktif malignite hastası, immobil) ise tüm antikoagülan ilaçlar için 45 gün profilaksi önerilmektedir (164).

2.1.18. Covid-19 ve Aşı

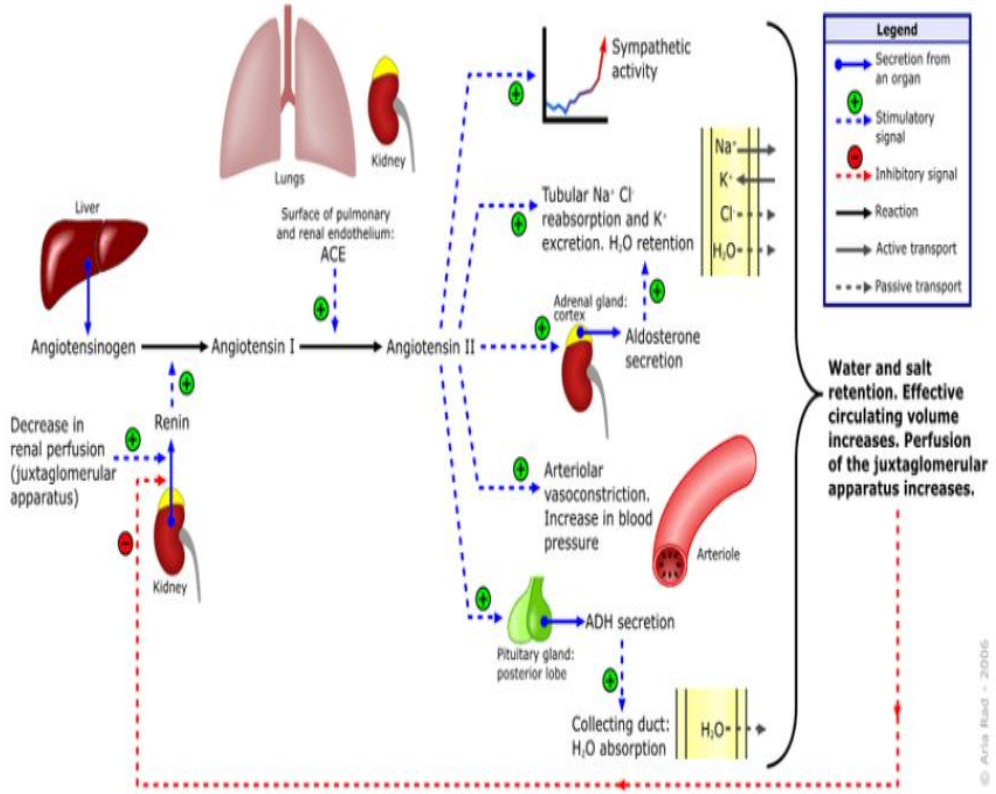
06.01.2022 itibariyle Dünya’da Covid-19’a bağlı 296,496,809 vaka ve 5,462,631 ölüm görüldü (16). Bulaşıcı hastalıkların yayılmasını engellemek için aşılar çok önemli bir yere sahiptir (165). Yapılan bir çalışmada Covid-19 için temel üreme sayısı olan R_0 .2,5-3,5 göz önüne alındığında virüsün yayılmasının durması için toplumun %60-%72 aşılınması gerekmekte olduğu gözlenmiştir (166). Aşı geliştirme için çalışmalar yapılması gerekmektedir ve bu çalışmalar 4 faz da gerçekleşmektedir. 4 fazın bitip aşının ruhsat alabilmesi 10-15 yıl sürebilmektedir (167). Dünyada ölüm sayılarının artması, hastalığın yayılımını engellemek üzere aşı çalışmaları hızlandırılmıştır. Bunlardan Faz 3 ve Faz 4 aşamasındaki aşılar **Tablo 17’de** gösterilmiştir (168).

Tablo 17: Faz 3 ve Faz 4 Covid-19 Pnömoisinde Kullanılan WHO Onaylı Aşılar (168)

Covid-19 aşısı geliştiricisi/üreticisi	Aşı türü	Doz sayısı	Doz zamanı
Sinovac Araştırma ve Geliştirme Co., Ltd. (CoronaVac)	İnaktif SARS-CoV-2 aşısı	2	0,14.gün
Sinopharm+ Çin Ulusal Biotec Group Co+Wuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü	İnaktif SARS-CoV-2 aşısı	2	0,21.gün
Sinopharm+ Çin Ulusal Biotec Group Co+Pekin Biyolojik Ürünler Enstitüsü	İnaktif SARS-CoV-2 aşısı	2	0,21.gün
AstraZeneca+Oxford Üniversitesi	Viral vektör/ChAdOx1-S-(AZD1222)	1-2	0,28.gün
CanSino Biological Inc. / Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü	Viral vektör/Adenovirus Tip-5 vektör	1	0.gün
Gamaleya Araştırma Enstitüsü; Rusya Federasyonu Sağlık Bakanlığı (Sputnik V)	Viral vektör/Gam-Covid-Vac Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	2	0,21.gün
Janssen İlaç Firmaları	Viral vektör/Ad26.COVS.2.S	1-2	0,56.gün
Moderna+Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü	RNA tabanlı aşı/mRNA-1273	2	0,28.gün
Pfizer/BioNTech+Fosun Pharma (Comirnaty)	RNA tabanlı aşı/BNT162b2(3 LNP-mRNAs)	2	0,21.gün
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical+Mikrobiyoloji Enstitüsü, Çin Bilimler Akademisi	Protein subunit/Rekombinant SARS-CoV-2 aşısı (CHO Cell)	2-3	0,28,56.gün
Novavax	Protein subunit/SARS-CoV-2 rS/Matrix M1-Adjuvant	2	0,21.gün
Medikal Biyoloji Enstitüsü+Çin Tıp Bilimleri Akademisi	İnaktif virüs SARS-CoV-2 aşısı	2	0,28.gün
CureVac AG	RNA tabanlı/CVnCoV aşısı	2	0,28.gün
Biyolojik Güvenlik Sorunları Araştırma Enstitüsü, Kazakistan Cumhuriyeti	İnaktif virüs aşısı	2	0,21.gün
Zydus Cadila	DNA tabanlı aşı/nCov aşısı	3	0,28,56.gün
Bharat Biotech International Limited	İnaktif virüs SARS-CoV-2 aşısı	2	0,14.gün
Sanofi Pasteur+GSK	Protein subunit	2	0,21.gün
Finlay Aşı Enstitüsü	Protein subunit	2	0,28.gün
Federal Bütçe Araştırma Kurumu Eyalet Viroloji ve Biyoteknoloji Araştırma Merkezi "Vektör" Protein subunit 2 0+21. günler İM Genetik Mühendisliği	Protein subunit	2	0,21.gün

3. ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE) ve SARS-COV2

Renin anjiyotensin sistemi (RAS); akciğer dahil birden fazla organın işlevinde, elektrolit dengesinde ve kan basıncı düzenlenmesinde doğrudan veya dolaylı olarak katkısı bulunmaktadır (169). Bu karmaşık sistem **Şekil 7**'de gösterilmiştir.



Şekil 7: Renin Anjiyotensin Sistemi (170)

Renal jukstaglomeruler hücrelerden hipoperfüzyon, hipotansiyon, volüm azalmasına bağlı sempatik aktivite artışı ile renin, pre-prorenin olarak oluşup salgılandıktan sonra Golgi cisimciği içinde inaktif renin olarak hücre dışına salınır (171). Aktif hale gelen renin anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e çevirir. Özellikle akciğer dolaşımında anjiyotensin I, anjiyotensinojen dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin II'ye dönüştürülür. ACE kan dolaşımı dışında damarsal yapılar, kalp, böbrek, beyin, adrenal bezler, testis gibi birçok yerde bulunur. ACE 2, kalp, böbrek, akciğer, testistler, gastrointestinal sistemde yaygındır ayrıca nazal ve trakeobronşiyal dokulardaki silyer epitel hücrelerinde de bulunur (172).

Anjiyotensin II sempatik sinir sistemini uyararak, damarlarda kasılmaya neden olur. Bu durum kan basıncını artırır ve inflamasyona, miyokardiyal hipertrofiye yol açar. Ayrıca anjiyotensin II ve aldesteronun artması, sodyum geri emilimini ve hücre dışı sıvı hacmini artırır. RAS'de anjiyotensin II'nin etkisini ACE-2 dengeler. Temel olarak Anjiyotensin II düzeylerini azaltarak vazodilatasyona neden olur. Aynı zamanda, nitrik oksit salınımı ve baroreflaks duyarlılığının aktivasyonu ile kardiyovasküler sistem, böbrek ve diğer organlarda doku hasarına karşı koruyucu etkisi vardır (173,174). ACE-2'nin akciğer hasarında koruyucu etkisi gözlenmiştir. Yapılan bazı hayvan deneylerinde, ARDS'de ACE-2'nin down regülasyonu gözlenmiştir (175).

Farelerde ACE-2 gen eksikliği olduğu zaman daha ciddi solunum yolu enfeksiyonu gösterilmiştir, ACE gen eksikliği olan farelerde ise tam tersi akut akciğer hasarı semptomlarında iyileşme izlenmiştir (176). İnsanlarda serum ve doku ACE düzeyleri, ACE genindeki insersiyon/delesyon polimorfizmiyle alakalıdır. Homozigot D aleline sahip kişilerde (17. Kromozomda bulunan ACE geninin 16. intronundaki 287 baz çiftinin eksikliği), anjiyotensin II düzeyi; heterozigot veya homozigot I alelli kişilere göre daha yüksektir. ACE gen polimorfizminin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkileri daha önce çalışılmıştır; fakat Sars-Cov-2 pnömonisinde çalışma yoktur (177,180).

Sars-Cov-2 virüsü konak hücreye giriş olarak ACE-2 tip I membran reseptörünü tercih eder. Bu reseptör akciğer tip II alveolar hücrelerinde, gastrointestinal sistemde, arteriyel ve venöz endotel hücrelerinde, serebral korteks arteriyel düz kas hücreleri ve beyin sapı dahil birçok organda bulunur (181). İnsanlarda ACE-2 varyantlarının ACE-2 seviyelerini etkilediği düşünüldüğünde; ACE-2 alelleri, rs73635825 (S19P) ve rs143936283 (E329G), SARS-CoV-2 S protein kompleksi oluşumu için daha zayıf bağlanma afinitesi olan proteinler üretir. Bu bulgulara göre, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna içsel bir direnç mekanizmasına işaret edebilir. Hücresel seviyelerde ACE-2 ekspresyonu bireyler arasında da farklılık gösterir. Hem ACE-2 varyantları hem de bunların ekspresyonu, Covid-19 pnömonisine kişisel yatkınlığı ve hastalık derecesini etkileyebilir. Düşük seviyelerde ACE-2 eksprese eden farklılaşmamış epitel hücrelerinin zayıf bir şekilde enfekte olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Covid-19'a bağlı pnömoniden ölen hastalarda birden fazla komorbidite tespit edilmiştir. Bu hastalarda, hastalığın şiddetinin artması altında yatan moleküler mekanizma

komorbiditelerin ACE-2 düzeylerini etkilemesi ve bunun da viral iletimi doğrudan etkilemesi olasıdır (182).

Sigara içenler kişilerde ACE-2 ekspresyonu hava yolu epitel hücrelerinde fazladır. Pediatrik hastalarda ise düşüktür. Bu durum sigara içenlerde hastalığın daha ağır, çocuklarda asemptomatik olmasının nedenlerinden biridir. Vücuttaki organlarda ACE-2 dağılımları farklılık göstermektedir. Testis, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemde yüksek düzeyde eksprese edilir. Bu sebeple Sars-Cov-2'nin sadece akciğerlere saldırmakla kalmayıp, diğer organları, özellikle testisleri de etkileyebileceğini, dolayısıyla daha genç erkeklerde erkek cinsel gelişimine ciddi zarar verebileceğini ve kısırlığa yol açabileceği gösterilmiştir (183).

ACE-2 geni, X kromozomunda yer almaktadır. Kadın akciğer dokusunda X inaktivasyonundan kaçan genler arasında ACE-2 bulunmuştur ve bu enzimin ekspresyonu erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Erkeklerde kadınlara göre Covid-19 pnömoni şiddeti daha fazla olmasının sebebi bu durumla ilişkili bulunmuştur (184). Kısaca hücresel düzeylerde ACE-2'nin düzeyleri bireyler arasında farklılık gösterir. Hem ACE-2 varyantları hem de bunların ekspresyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bireysel yatkınlığı ve hastalık şiddetini etkileyebilir (185).

GEREÇ VE YÖNTEM

Acil servise başvuran viral pnömonili hastalarda serum ACE düzeyi ve ACE gen polimorfizminin araştırılması adlı çalışma 01.12.2020 tarihi itibarıyla 1 yıl boyunca Pamukkale Üniversitesi Acil Tıp Anabilim dalında yapıldı.

Çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınıp sonrasında çalışmaya başlandı.

Çalışmaya 18 yaş-100 yaş arasında 100 hasta ve 100 kontrol grubu olmak üzere toplam 200 kişi Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde aydınlatılmış onam alınarak katılımı sağlandı.

Çalışmada yer alabilecek olan gönüllü bireylerden ortalama 3 ml antikoagülanlı (K3EDTA) vakumlu tüplere kan alındı. Toplanan kanlar DNA izolasyon aşamasına kadar -20°C’de saklandı. ACE PCR Detection Kit ile genomik DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen genomik DNA’larda; ACE PCR Detection Kit kullanılarak anjiyotensin dönüştürücü enzim genine özgü bölge çoğaltılarak ve bu bölgelerde yer alan polimorfik odaklar restriksiyon enzimi ile kesilerek, yüksek çözünürlükteki agaroz jelde gözlenip PCR/RFLP tabanına dayalı genotipleme yapıldı. Ayrıca hastalardan alınan kanlardan serum örnekleri elde edilerek kit ile serum ACE düzeyleri belirlendi.

Ayrıca hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra; hemogram ve biyokimyasal parametreleri, çekilen tomografiye göre akciğer tutulumu, serum ACE düzeyi ve ACE genotipleri bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler yapıldı.

DNA İzolasyonu

1. Dokular bir doku homojenizatörü ya da steril havan içerisinde sıvı azot kullanılarak iyice ezilir, toz haline getirilir ve daha sonra mikrosantrifüj tüpüne aktarılır. Taze doku örnekleri direkt olarak mikrosantrifüj tüpüne alınır. (Homojenizasyon)

2. Lizis tamponu 50 mg’lık doku başına 0,5 ml olacak şekilde eklenir ve 37°C’de 1 saat çalkalayıcıda inkube edilir. (Proteinaz-K ile lizis)

3. Eşit hacimde fenol örneklere eklenir ve iyice vortekslenir ve 5 dakika santrifüjlenerek ayrılır. (Fenol ekstraksiyonu)

4. Üstteki sıvı faz ara fazda dokunulmadan dikkatli bir şekilde alınarak yeni bir mikrosantrifüj tüpüne eklenir.

5. Örnekler kloroform / izoamil alkol (24:1) karışımıyla tekrar ekstrakte edilir ve üst sıvı faz yeni bir mikrosantrifüj tüpüne aktarılır.

6. 0,1 hacimlik 3 M'lik NaOAc (pH 5,2) örneklere eklenir, karıştırılır, daha sonra 2,5 hacim soğuk etanol eklenir ve DNA'nın presipite olması için 1 saat oda sıcaklığında beklenir. (Presipitasyon)

7. DNA santrifüjlenerek 10 dakika peletlenir ve solüsyon dikkatli bir şekilde uzaklaştırılır.

8. Elde edilen pelet %70'lik soğuk etanol içerisinde yıkanır ve 6. aşamadaki gibi santrifüjlenir. (Yıkama)

9. Etanol uzaklaştırılır, artanının kâğıt havlu üzerinde tüp ters çevrilerek kaybolması sağlanır. Tüpler 30 dakika bu şekilde havada kurutulur.

10. DNA 100-200 µl steril suda çözdürülür. Bu hazırlanan DNA'nın 1 µl'si PCR testinde kullanılır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Bu çalışmada DNA analizi için tercih edilen PCR tekniği, ilgilenilen DNA dizisinin in vitro şartlarda çoğaltılmasına dayanan, pratik ve güvenilir olmasından dolayı günümüzde moleküler biyolojik çalışmalarda geniş kullanım alanına sahip bir tekniktir.

Dahil Edilme Kriterleri

- Hasta grubuna dahil edilenlerin viral pnömoni tanı alması,
- Çalışma grubuna katılanların 18 yaş üstü olması,
- Kontrol grubuna dahil edilenlerin sağlıklı olması.

Dışlanma Kriterleri

- 18 yaşından küçük olunması
- Hasta grubunda viral pnömoni dışında herhangi bir sorunu olması,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler,
- Kontrol grupta herhangi hastalık belirtisi bulunması

İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada veri analizi için SPSS 25,0 paket programı kullanılmıştır. Katılımcıların sosyodemografik bilgilerine dair tanımlayıcı veriler frekans tabloları (N ve %) şeklinde verilmiştir. Sürekli değişkenlere ait veriler ise Ort±SS şeklinde verilmiştir.

Çalışmanın verileri normallik varsayımları açısından incelendiğinde, Kolmogorov-Smirnov değerleri $p<0,05$ olarak belirlenmiştir. Bundan dolayı çeşitli biyokimyasal parametreler ile gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığını belirlemek üzere nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis H testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Chi square test ya da Fisher Exact Test kullanılmıştır.

ACE serum düzeyi ile çeşitli biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi belirlemek için nonparametrik testlerden Spearman Korelasyon testi kullanılmıştır. ACE serum düzeylerinin viral pnömoniye ayırt etmede, ACE serum düzeyi, D-Dimer, Ferritin ve NLR düzeylerinin çekilen tomografilerde akciğer tutulumunu hafif, ağır-orta ayırt etme yeteneğini değerlendirmek için ROC analizi yapılmıştır.

Son olarak ise viral pnömoniye ilişkin faktörler ve ACE genotiplerinin çekilen tomografide akciğer tutulumunun ağır-orta olma üzerine çok değişkenli lojistik regresyon sonuçları verilmiştir. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

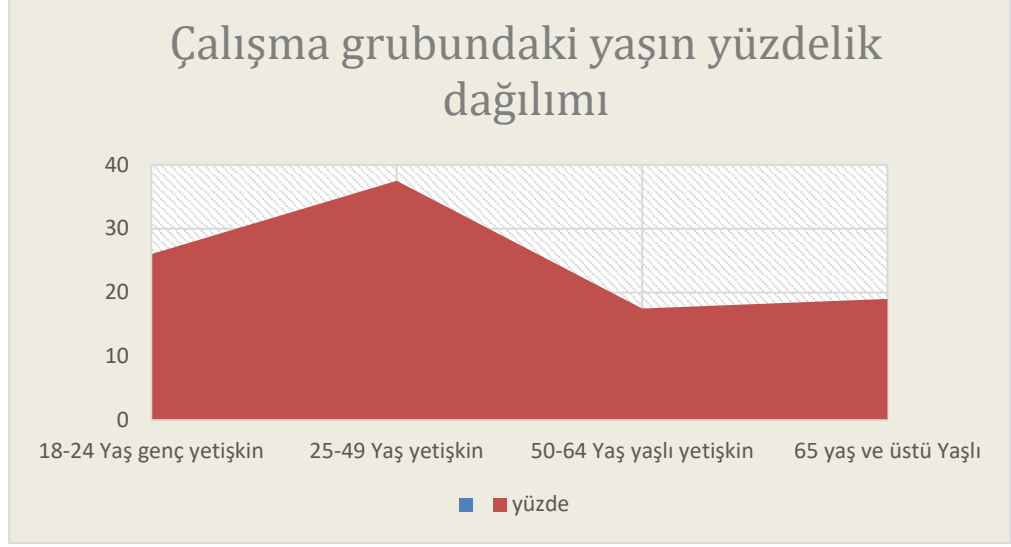
BULGULAR

Tablo 18: Katılımcılara ait Sosyodemografik ve Klinik Veriler

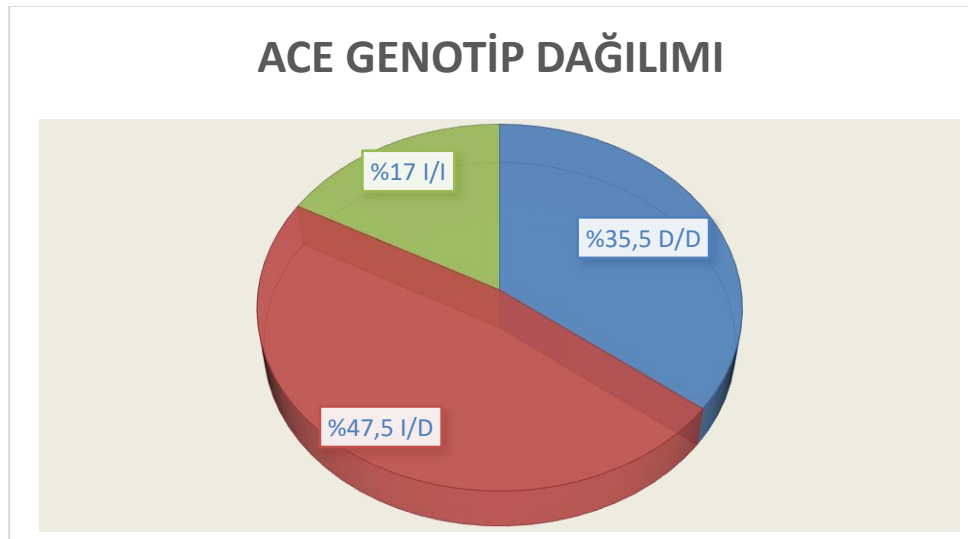
Demografik değişkenler	Kontrol (N=100)		Hasta (N=100)		Toplam (N=200)	
	N	%	N	%	N	%
18-24 Yaş Genç Yetişkin	43	43,0	9	9,0	52	26,0
25-49 Yaş Yetişkin	29	29,0	46	46,0	75	37,5
50-64 Yaş Yaşlı Yetişkin	17	17,0	18	18,0	35	17,5
65 Yaş ve Üstü Yaşlı	11	11,0	27	27,0	38	19,0
Cinsiyet						
Kadın	58	58,0	44	44,0	102	51,0
Erkek	42	42,0	56	56,0	98	49,0
Tanı						
Yok	100	100,0			100	50,0
Atipik Pnömoni Covid-19			32 68	32,0 68,0	32 68	16,0 34,0
ACE Genotip						
D/D	37	37,0	34	34,0	71	35,5
I/D	45	45,0	50	50,0	95	47,5
I/I	18	18,0	16	16,0	34	17
Yaş (Yıl)	Medyan=27	Ort±SS= 37,07±19,66	Medyan=47,5	Ort±SS= 50,17±19,94	Medyan=38	Ort±SS= 43,62±20,81

X_{ort} =Medyan, Min =Minimum, Max =Maximum, Ort =Ortalama, SS =Standart sapma

Tablo 18’de katılımcıların sosyodemografik ve klinik verilerine ilişkin sonuçlar verilmiştir. Çalışmaya 100 kontrol, 100 hasta grubu toplam 200 kişi katılımını sağladık. Çalışma grubunda ortalama yaş $43,62 \pm 20,81$ ’dir. Çalışma grubunda 75 kişi (%37,5) 25-49 yaş yetişkin grubu kapsamaktadır. Hasta grubunda ise ortalama yaş $50,17 \pm 19,94$ ’tür. Hasta grubunda 46 kişi (%46) 25-49 yaş yetişkin grubu oluşturmaktadır. Kontrol grubu katılımcılarının yaş ortalaması ise $37,07 \pm 19,66$ ’di. Katılımcılarımızın 102’si (%51) kadın olup, 98’i (%49) erkektir.



Cinsiyet eşit bir dağılım göstermektedir. Hasta katılımcılarımızın hepsi viral pnömonili hasta grubu olup kendi arasında 68 kişi (%68) Covid-19, 32 kişi (%32) atipik pnömoni tanısı almıştır. Çalışma grubunda D/D genotipinden 71 kişi (%35,5), I/D genotipinden 95 kişi (%47,5), I/I genotipinden 34 kişi (%17) bulunmaktadır. Kontrol grubunda D/D genotipinden 37 kişi (%37), I/D genotipinden 45 kişi (%45), I/I genotipinden 18 kişi (%18) bulunmaktadır. Hasta grubunda ise D/D genotipinden 34 kişi (%34), I/D genotipinden 50 kişi (%50), I/I genotipinden 16 kişi (%16) bulunmaktadır. Çalışma grubunda 95 kişi (%47,5) ile I/D genotipi en fazla olan genotiptir. Bu genotip hasta grubu ve kontrol grubunda da daha fazla sayıya sahiptir.



Tablo 19: Hastalara ait Sosyodemografik ve Klinik Veriler (N=100)

Demografik değişkenler		Hasta N=100	Hasta %
Tomografiye göre akciğer tutulumu			
Hafif		68	68,0
Orta-Ağır		32	32,0
Yatış süresi (gün) (n=100)			
0-14 gün		Medyan=5,0	Ort=5,51
15 ve üzeri		94	94,0
		6	6,0
Semptom süresi			
		Medyan=3,0	Ort=4,67
Semptom			
Baş ağrısı	Var	7	7
Bilinç bulanıklığı	Var	3	3
İshal	Var	4	4
Bulanti	Var	5	5
Kusma	Var	3	3
Göğüs ağrısı	Var	9	9
Öksürük	Var	50	50
Nefes darlığı	Var	40	40
Boğaz ağrısı	Var	11	11
Ateş	Var	31	31
Balgam	Var	10	10
Halsizlik	Var	17	17
Myalji	Var	16	16

X_{ort} =Medyan, Min =Minimum, Max =Maximum, Ort =Ortalama, SS =Standart sapma

Tablo 19'da çalışmadaki hasta grubunda hastaneye başvurma semptomları, çekilen tomografiye göre akciğer tutulumu, semptomlarının süresi ve hastane yatış süreleri açıklanmıştır. 50 kişi (%50) öksürük ile başvurmuş olup en sık semptomdur. 3 kişi (%3) ile bilinç bulanıklığı ve kusma en az görülen semptomdur. Hasta grubunda çekilen tomografi görüntülemelerinde hasta olup tomografisi hafif olan 68 kişi (%68), tomografi tutulumu orta-ağır olan 32 kişi (%32) bulunmaktadır. İstatistiksel analiz yaparken çekilen tomografiye göre akciğer tutulumu hafif, orta-ağır şeklinde yapılmıştır. Hasta grubundaki 94 kişi (%94) hastanede 14 günden daha az yatmıştır.

Tablo 20: Çalışma Grubu ile Çeşitli Değişkenlerin Karşılaştırılması

Demografik değişkenler	Kontrol Grubu N (%)	Viral Pnömoni Geçirenler N (%)	P
ACE Genotip			
DD	37 (52,1)	34 (47,9)	0,712*
ID	45 (47,4)	50 (52,6)	
II	18 (54,5)	16 (45,5)	
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
ACE Serum	2469,77±329,06	6064,57±1074,69	<0,001
Ferritin	70,46±180,59	297,04±427,35	<0,001
D-Dimer	46,11±23,17	418,44±574,49	<0,001
NLR	2,67±3,37	5,32±6,05	<0,001

*: Pearson Chi-Square Test, Mann-Whitney U Test

Tablo 20'deki analize göre, viral pnömoni geçiren ve kontrol grup arasındaki ACE serum düzeylerinde, ferritin düzeylerinde, D-Dimer düzeylerinde ve NLR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. ACE serum düzeyi, ferritin düzeyi, D-Dimer düzeyi ve NLR düzeyi kontrol gruba kıyasla viral pnömoni geçirenlerde daha yüksektir ($p<0,001$)

Tablo 21: Hastalarda Çekilen Tomografide Akciğer Tutulumunun Değişkenlerle Karşılaştırılması

Demografik değişkenler	Çekilen Bilgisayarlı Tomografide Akciğer Tutulumu		P
	Hafif N (%)	Ağır-Orta N (%)	
ACE Genotip			
DD	24 (70,6)	10 (29,4)	0,958*
ID	34 (68,0)	16 (32,0)	
II	10 (66,7)	6 (33,3)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	<0,001
ACE Serum	6146,14±1152,80	5885,62±869,88	<0,001
Ferritin	152,20±141,32	607,42±633,45	<0,001
D-Dimer	315,48±455,92	656,04±739,88	<0,003
NLR	4,17±5,21	7,77±7,01	0,255

*: Pearson Chi-Square Test, Mann-Whitney U Test

Tablo 21'de; hastalarda çekilen tomografide akciğer tutulumu ile çeşitli değişkenler karşılaştırılmıştır. Bu analize göre, tomografiye göre akciğer tutulumu olan gruplar arasında ACE serum düzeylerinde, feritin düzeylerinde, D-Dimer düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. ACE serum düzeyi tomografide akciğer tutulumu hafif gruba kıyasla ağır-orta grupta istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,001$). Ferritin düzeyi, tomografide akciğer tutulumu hafif gruba kıyasla ağırlarda daha yüksek bulundu. ($p=0,001$). D-Dimer düzeyi tomografide akciğer tutulumu hafif gruba kıyasla ağırlarda daha yüksek bulundu ($p=0,003$). NLR düzeyinde ise tomografisi ağır-orta olan gruba kıyasla hafif olan gruptan yaklaşık 2 kat yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 22: Tomografide Akciğer Tulumu Ağır-Orta Olan Hastalar ile İlgili Çeşitli Veriler

Demografik değişkenler	N =32	%
ACE Genotip		
DD	10	31,3
ID	16	50,0
II	6	18,7
	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS
ACE Serum	6058,40 (4201,60-8633,50)	5885,62±869,88
Ferritin	238,00 (12,02-2000,00)	607,42±633,45
D-Dimer	350,00 (54,00-2470,00)	656,04±739,88
NLR	5,23 (1,18-32,82)	7,76±5,23

Tablo 22’de çekilen tomografilerde akciğer tutulumunun ağır-orta olan hasta grubunun verilerine ilişkin sonuçlar verilmiştir. Bu elde ettiğimiz verilere göre viral pnömoni geçiren hastalarda akciğer tutulumu var ve ağır ise serum ACE düzeyleri ortalama 5885,62, ferritin düzeyleri ortalama 607,42, D-Dimer düzeyleri ortalama 656,04 ve NLR düzeyleri ortalama 7,76’dır.

Tablo 23: Hastalara ait ACE Serum Düzeyleri ile Çeşitli Semptomların Karşılaştırılması (N=100)

Değişkenler		ACE Serum Düzeyleri			
		N	Ort±SS	Z	P
Çalışma Grubu	Kontrol Grup	100	2469,76±329,06	-	<0,001
	Viral Pnömoni	100	6064,56±1074,69	11,989	
Baş ağrısı	Yok	93	6059,99±1107,5	-	0,712
	Var	7	6124,67±506,88	0,369	
Göğüs ağrısı	Yok	90	6033,67±1056,22	-	0,584
	Var	10	6373,50±1272,47	0,548	
Öksürük	Yok	50	6114,33±979,09	-	0,595
	Var	50	6013,79±1172,29	0,532	
Nefes darlığı	Yok	60	6089,39±955,75	-	0,994
	Var	40	6026,38±1248,14	0,007	
Boğaz ağrısı	Yok	88	6156,67±1032,84	-	0,034
	Var	12	5327,78±1168,80	2,115	
Ateş	Yok	69	6132,80±1165,14	-	0,365
	Var	31	5914,88±841,01	0,905	
Balgam	Yok	90	6063,71±1104,38	-	0,763
	Var	10	6072,16±806,63	0,302	
Halsizlik	Yok	83	6056,71±1069,51	-	0,993
	Var	17	6102,45±1132,07	0,009	
Myalji	Yok	84	6067,14±1058,91	-	0,718
	Var	16	6051,22±1189,87	0,361	

Z= Mann Whitney U Test; p<0.05

Tablo 23’teki analize göre çalışmadaki her iki grup arasında ACE serum düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptandı. Viral pnömoni geçirenlerde kontrol gruba göre ACE serum düzeyleri daha yüksek bulundu (Z=-11,989 p<0,001). Hastaların ACE serum düzeyleri ile boğaz ağrısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptandı. Hastalarda, boğaz ağrısı olanlara göre olmayanlarda ACE serum düzeyleri daha yüksek bulundu. (Z=-2,115 p=0,034)

Baş ağrısı, göğüs ağrısı, balgam ve halsizlik semptomları olanlarda olmayanlara kıyasla serum ACE düzeyi daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Tablo 24: Hastalara ait ACE Genotip Grupları ile Viral Pnömoni Semptomlarının Karşılaştırılması

ACE Genotip				
Semptomlar	D/D N (%)	I/D N (%)	I/I N (%)	P
Semptom				
Yok	30 (33,3)	47(52,2)	14 (14,4)	0,508*
Var	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)	
Baş ağrısı				
Yok	32 (34,8)	47(51,1)	14 (14,1)	0,579*
Var	2 (28,6)	3(42,9)	2 (28,6)	
Bilinç bulanıklığı				
Yok	34 (35,4)	47(49,0)	16 (15,6)	0,393*
Var	0 (0,0)	3(100,0)	0 (0,0)	
İshal				
Yok	33 (34,7)	47(49,5)	16 (15,8)	0,817*
Var	1 (25,0)	3(75,0)	0 (0,0)	
Bulantı				
Yok	31 (33,0)	48 (51,1)	16 (16,0)	0,453*
Var	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	
Kusma				
Yok	32 (33,3)	49 (51,0)	16 (15,6)	0,734*
Var	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0,0)	
Göğüs ağrısı				
Yok	29 (32,2)	46 (51,1)	16 (16,7)	0,351*
Var	5 (55,6)	4 (44,4)	0 (0,0)	
Öksürük				
Yok	18 (36,0)	24 (48,0)	9 (16,0)	0,891
Var	16 (32,7)	26 (53,1)	7 (14,3)	
Nefes darlığı				
Yok	24 (40,0)	26 (43,3)	11 (16,7)	0,221
Var	10 (25,6)	24 (61,5)	5 (12,8)	
Boğaz ağrısı				
Yok	34 (38,6)	40 (45,5)	15 (15,9)	0,008*
Var	0 (0,0)	10 (90,9)	1 (9,1)	
Ateş				
Yok	24 (35,3)	37 (54,4)	8 (10,3)	0,134
Var	10 (32,3)	13 (41,9)	8 (25,8)	
Balgam				
Yok	33 (36,0)	42 (47,2)	15 (16,9)	0,151*
Var	2 (20,0)	8 (80,0)	0 (0,0)	
Halsizlik				
Yok	23 (26,8)	45 (54,9)	15 (18,3)	0,001
Var	12 (70,6)	5 (29,4)	0 (0,0)	
Miyallji				
Yok	31 (36,1)	41 (49,4)	12 (14,5)	0,704*
Var	4 (25,0)	9 (56,3)	3 (18,8)	
Gruplar				
Kontrol Grup	37 (52,1)	45 (47,4)	18 (54,5)	0,720
Viral Pnömoni Geçirenler	34 (47,9)	50 (52,6)	16 (45,5)	

Pearson Chi-Square Test, *: Fisher Exact Test, 3 cells (50,0%) have expected count less than 5.

Tablo 24’te görüldüğü gibi ACE genotip dağılımları ile viral pnömoni semptomlarından boğaz ağrısı (p=0,008) ve halsizlik (p=0,001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı.

Tablo 25: ACE Serum Düzeyleri ile Biyokimya Parametreleri Arasındaki İlişki

		ACE Serum Düzeyi		
		Çalışma Grubu N=200	Viral Pnömoni Geçirenler N=100	Kontrol Grup N=100
Ateş	r	,285**	-0,072	-,210*
	p	<0,001	0,481	0,036
WBC	r	0,042	-0,107	-0,039
	p	0,555	0,292	0,701
Hemoglobin	r	0,012	0,054	-0,034
	p	0,866	0,593	0,736
Nötrofil Sayısı	r	0,078	-0,139	-0,030
	p	0,273	0,169	0,763
Nötrofil Yüzde	r	0,133	-,206*	0,029
	p	0,061	0,040	0,773
Lenfosit Sayısı	r	-,179*	0,073	-0,085
	p	0,011	0,472	0,400
Lenfosit Yüzde	r	-,169*	0,189	-0,014
	p	0,017	0,061	0,888
Trombosit	r	-0,085	-0,058	0,090
	p	0,232	0,571	0,373
Monosit	r	-,517**	0,074	-0,001
	p	<0,001	0,469	0,993
NLR	r	,229**	-0,169	0,064
	P	0,003	0,094	0,593
CRP	R	,452**	-0,037	0,043
	P	<0,001	0,721	0,673
Üre	R	,280**	0,040	0,116
	P	<0,001	0,697	0,255
Kreatinin	R	,191**	0,093	0,133
	P	0,007	0,362	0,187
D-Dimer	R	,628**	-0,070	-0,020
	P	<0,001	0,526	0,855
Ferritin	R	,487**	0,068	0,162
	P	<0,001	0,593	0,120
Troponin	R	0,051	0,021	0,047
	P	0,544	0,861	0,693

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi), ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır (Spearman korelasyon testi)

Tablo 25'te çalışma grubunda ACE serum düzeyleri ile ateş ($r=0,258$ $p<0,001$), NLR ($r=0,229$ $p=0,003$), CRP ($r=0,452$ $p<0,001$), üre ($r=0,280$ $p<0,001$), kreatinin ($r=0,191$ $p=0,007$), D-Dimer ($r=0,628$ $p<0,001$) ve ferritin ($r=0,487$ $p<0,001$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. Çalışma grubunda ACE serum düzeyleri arttıkça ateş, NLR, CRP, üre, kreatinin, D-Dimer ve ferritin değerleri

de artmaktadır. Çalışma grubunda ACE serum düzeyleri ile lenfosit sayısı ($r=-0,179$ $p=0,011$), lenfosit yüzdesi ($r=-0,169$ $p=0,017$) ve monosit ($r=-0,517$ $p<0,001$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı. Yani ACE serum düzeyleri arttıkça lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi ve monosit değerleri azalmaktadır. Viral pnömoni geçiren grupta ACE serum düzeyleri ile sadece nötrofil yüzdesi ($r=-0,206$ $p=0,040$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptandı.

Tablo 26: Hastalar için ACE Genotipler ile Biyokimya Parametreleri Karşılaştırılması

	Gruplar	N	Ort±SS	KV	P	Post-Hoc
Ateş	(1)D/D	34	36,88±0,68	0,270	0,874	-
	(2)I/D	50	36,90±0,65			
	(3)II	16	36,98±0,74			
WBC	(1) D/D	34	9,49±4,80	0,128	0,938	-
	(2) I/D	50	10,48±6,30			
	(3) II	16	9,65±5,19			
Hemoglobin	(1) D/D	34	13,59±1,93	4,414	0,110	-
	(2) I/D	50	12,99±2,55			
	(3) II	16	14,54±1,52			
Nötrofil Sayısı	(1) D/D	34	6,69±4,76	0,508	0,776	-
	(2) I/D	50	7,75±6,01			
	(3) II	16	7,07±4,67			
Nötrofil Yüzde	(1) D/D	34	66,33±15,74	0,913	0,634	-
	(2) I/D	50	68,97±14,75			
	(3) II	16	69,83±12,19			
Lenfosit Sayısı	(1) D/D	34	1,98±0,98	0,343	0,834	-
	(2) I/D	50	1,94±1,00			
	(3) II	16	1,82±0,76			
Lenfosit Yüzde	(1) D/D	34	24,78±14,32	0,715	0,699	-
	(2) I/D	50	22,38±12,03			
	(3) II	16	22,05±11,91			
Trombosit	(1) D/D	34	254,59±88,7	1,434	0,488	-
	(2) I/D	50	240,70±67,22			
	(3) II	16	229,13±70,49			
Monosit	(1) D/D	34	0,67±0,37	1,218	0,544	-
	(2) I/D	50	0,67±0,71			
	(3) II	16	0,64±0,29			
NLR	(1) D/D	34	5,94±7,51	0,727	0,695	-
	(2) I/D	50	5,32±5,78			
	(3) II	16	4,16±2,39			
CRP	(1) D/D	34	58,70±83,86	0,109	0,947	-
	(2) I/D	50	47,14±69,98			
	(3) II	16	59,17±96,06			
Üre	(1) D/D	34	35,47±24,76	0,104	0,949	-
	(2) I/D	50	43,36±45,31			
	(3) II	16	31,00±14,93			
Kreatinin	(1) D/D	34	1,10±1,56	2,507	0,286	-
	(2) I/D	50	0,91±0,41			
	(3) II	16	0,94±0,25			
D-Dimer	(1) D/D	34	421,94±573,05	0,466	0,792	-
	(2) I/D	50	481,97±660,06			
	(3) II	16	250,93±233,29			
Ferritin	(1) D/D	34	375,74±493,04	1,943	0,379	-
	(2) I/D	50	240,23±389,96			
	(3) II	16	309,72±405,12			
Troponin	(1) D/D	34	15,36±29,65	1,359	0,507	-
	(2) I/D	50	20,58±29,30			
	(3) II	16	10,46±7,98			

Kruskall Wallis Test, Post-Hoc=Games-Howell test

Tablo 26'da yer aldığı gibi, hastalara ait kan parametreleri ile ACE genotip dağılımları karşılaştırılmıştır. Bu analize göre, kan parametreleri ile ACE genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Tablo 27: Hastalarda ACE Genotip ile Çeşitli Değişkenlerin Karşılaştırılması

Demografik değişkenler	D/D N (%)	I/D N (%)	I/I N (%)	P
Tomografide Akciğer Tutulumu				
Hafif	24 (35,3)	34 (50,0)	10 (14,7)	0,958*
Ağır-Orta	10 (31,2)	16 (50,0)	6 (18,7)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
PSI	52,44±49,81	61,18±54,1	70,27±40,34	0,446
CURB-65	1,03±1,03	1,14±1,13	1,07±0,88	0,918

*: Pearson Chi-Square Test, Kruskal Wallis Test

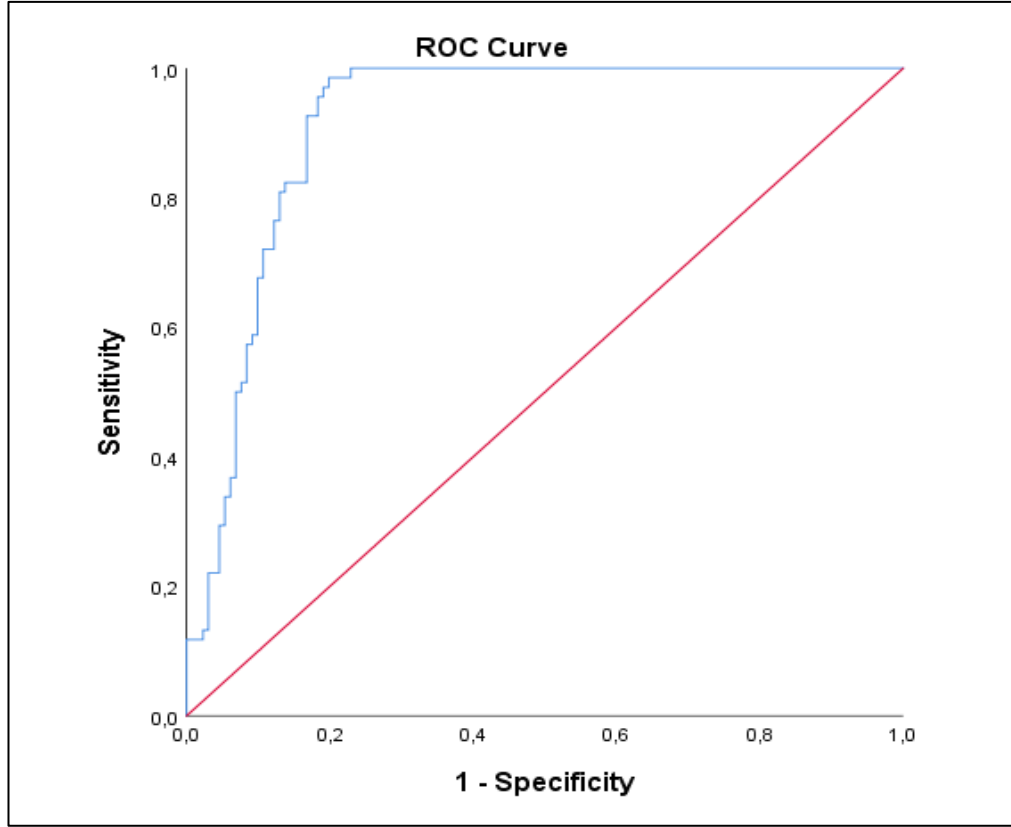
Tablo 27'de yer aldığı gibi, hastalarda ACE genotipleri ile çeşitli değişkenler karşılaştırıldı. Bu analize göre, bu değişkenler ile ACE genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Tablo 28: ACE Serum Düzeylerinin ACE Genotip Gruplarına Göre Karşılaştırılması

	Gruplar	N	Ort±SS	Z	P
ACE Serum Düzeyi	DD	34	6437,27±1307,08	2,132	0,016
	ID	50	5803,13±871,46		
	DD	34	6437,27±1307,08	0,929	0,357
	II	16	6091,19±904,06		
	II	16	6091,19±904,06	-1,113	0,270
	ID	50	5803,13±871,46		

Mann-Whitney U Test

Tablo 28'te görüldüğü gibi serum ACE serum düzeyleri D/D ve I/D genotipleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık gösterdi (p=0,016). ACE serum düzeyleri I/D genotipine kıyasla D/D genotipinde daha yüksek bulundu.



Şekil 8: Viral Pnömoni Tespiti için ACE Serum Düzeylerinin ROC Eğrisi

Tablo 29: ACE Serum Düzeylerinin Viral Pnömoniye Ayırt Etme Yeteneğini Değerlendirmek İçin Eğrinin Altındaki Alanın Karşılaştırılması

Viral Pnömoni	AUC	%95 CI	Cut-off	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	P
ACE serum	0.916	0,875-0,954	$\geq 5256,05$	85,3	83,2	<0,001

AUC, Eğrinin altında kalan alan; %95CI, Güven aralığı

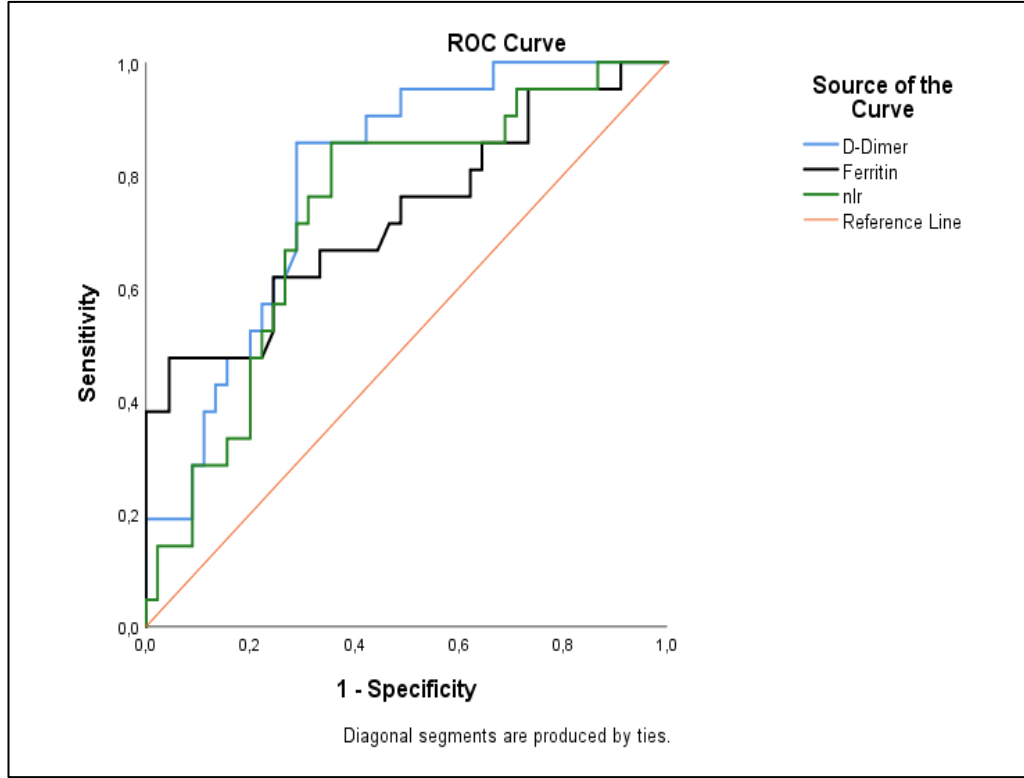
Tablo 29'a göre viral pnömoni varlığının ayırımı yapmak için, ACE serum düzeyi tahmini istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). ACE Serum düzeylerinin viral pnömoni ayırt etmesi için tasarlanan ROC analizinde AUC 0,916; (%95 [CI], 0,875-0,954)'dır. Viral pnömoni tanısında $\geq 5256,05$ kesme değerindeki ACE serum düzeylerinin duyarlılığı %85,3, seçiciliği ise %83,2'dir.

Tablo 30: Viral Pnömoniye İlişkin Faktörler ve ACE Genotipleri ile Çekilen Tomografiye Göre Akciğer Tutulumunun Ağır Olma Üzerine Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Sonuçları

Tomografide Akciğer Tutulumu Ağır Olanlar		
Değişkenler	OR (95%CI)	P
Ateş (yok)	0,01 (0,00-0,24)	0,015
Nefes Darlığı (yok)	20,37 (1,28-319,39)	0,033
Halsizlik (yok)	2,48 (0,20-30,71)	0,479
Öksürük (yok)	7,28 (0,64-81,92)	0,108
Balgam (yok)	0,07 (0,02-3,66)	0,193
Ferritin	1,01 (1,00-1,02)	0,016
ACE Serum	1,00 (0,99-1,01)	0,014
ACE Genotip (I/I)		0,090
D/D	0,08 (0,00-0,78)	0,039
I/D	0,02 (0,01-0,74)	0,034
R ² =0,75, -2 loglikelihood=30,360		

(Referans), p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 30'daki çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları incelendiğinde, regresyon eşitliği ve değişkenlerin anlamlılık düzeyleri görülmektedir. Model sonuçlarına göre, çekilen tomografiye göre akciğer tutulumunun ağır olma ihtimali hastada ateşin olması olmayanlara göre 0,01 kat (%95CI 0,00-0,24, p=0,015), nefes darlığının olması olmayanlara göre 20,37 kat (%95CI 1,28-319,39, p=0,033), daha yüksek bulundu. Çekilen tomografiye göre akciğer tutulumunun ağır olma ihtimali ferritin değerlerindeki her bir birimlik artışla 1,01 kat (%95CI 1,00-1,02, p=0,016), ACE serum düzeylerindeki her bir birimlik artışla 1,00 kat (%95CI 0,99-1,01, p=0,014) artar. Çekilen tomografiye göre akciğer tutulumunun ağır olma ihtimali ACE genotipi D/D olanlarda I/I olanlara göre 0,08 kat (%95CI 0,00-0,78, p=0,039), ACE genotipi I/D olanlarda I/I olanlara göre 0,02 kat (%95CI 0,01-0,74, p=0,034) daha yüksek bulundu. Model 1'deki değişkenlerin çekilen tomografiye göre akciğer tutulumunun ağır olma ihtimalini belirleyen faktörlerden %75'ini açıkladığı belirlendi (R²=0,75, -2 loglikelihood= 30,360).



Şekil 9: Tomografi Durum Tespiti için D-Dimer, Ferritin ve NLR Düzeylerinin ROC Eğrisi

Tablo 31: D-Dimer, Ferritin ve NLR Düzeylerinin Çekilen Tomografiye Göre Akciğer Tutulumunun Ağır-Orta, Hafif Ayırt Etme Yeteneğini Değerlendirmek İçin Eğrinin Altındaki Alanın Karşılaştırılması

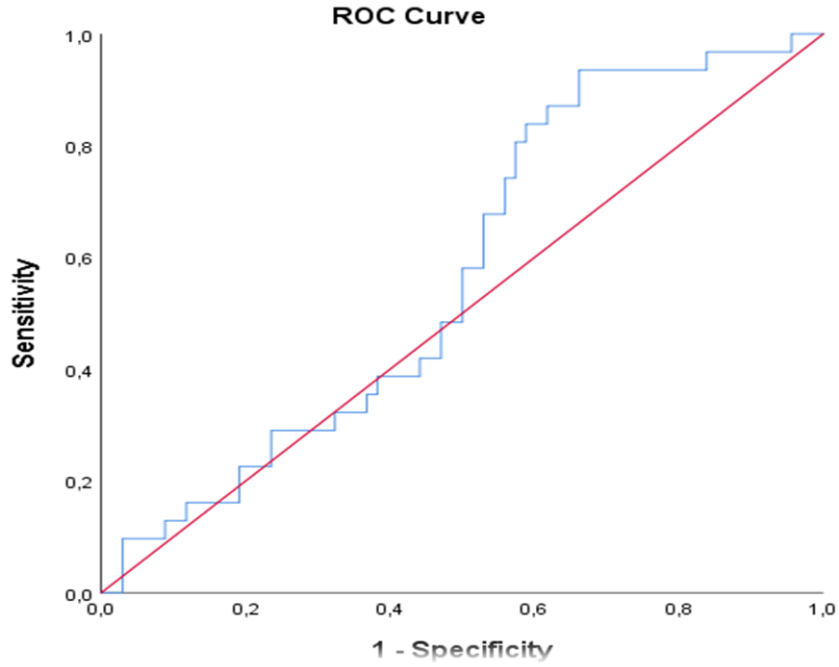
Tomografiye Göre Akciğer Tutulumu	AUC	%95 CI	Cut-off	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	P
D-Dimer	0,792	0,684-0,900	≥ 238,00	76,2	71,1	<0,001
Ferritin	0,727	0,586-0,868	≥ 190,00	66,7	66,7	<0,003
NLR	0,731	0,603-0,859	≥ 3,88	71,4	68,9	<0,003

AUC, Eğrinin altında kalan alan; %95CI, Güven aralığı

Tablo 31'de çekilen tomografiye göre akciğer tutulumu ağır-orta, hafif ayırımı yapmak için, D-Dimer (<0,001), ferritin (p=0,003) ve NLR (p=0,003) parametreleri tahmini istatistiksel olarak anlamlı bulundu. D-Dimer, ferritin ve NLR düzeylerinin çekilen tomografiye göre akciğer tutulumu ağır-orta, hafif ayırımı için tasarlanan ROC analizinde D-Dimer AUC 0,792;(%95[CI], 0,684-0,900), Ferritin AUC 0,727; (%95[CI], 0,586-0,868), NLR AUC 0,731; (%95[CI], 0,603-0,859) bulundu.

Çekilen tomografiye göre akciğer tutulumunu ağır-orta, hafif ayırımında ≥ 238,00 kesme değerindeki D-Dimer düzeylerinin duyarlılığı %76,2 Seçiciliği ise

%71,1 \geq 190,00 kesme değerindeki Ferritin düzeylerinin duyarlılığı %66,7 Seçiciliği ise %66,7 \geq 3,88 kesme değerindeki NLR düzeylerinin duyarlılığı %71,4 Seçiciliği ise %68,9'dur.



Şekil 10: BT Durum Tespiti için ACE Serum Düzeylerinin ROC Eğrisi

Tablo 32: ACE Serum Düzeylerinin Tomografi de Ağır-Hafif Ayırt Etme Yeteneğini Değerlendirmek için Eğrinin Altındaki Alanın Karşılaştırılması

Tomografiye Göre Akciğer Tutulumu	AUC	%95 CI	Cut-off	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	P
Serum ACE Düzeyi	0,572	0,456-0,687	\geq 6100,00	51,6	50,0	0,255

AUC, Eğrinin altında kalan alan; %95CI, Güven aralığı

Tablo 32'ye göre çekilen tomografiye göre akciğer tutulumunun ağır-orta, hafif ayırımını yapmak için, ACE Serum düzeyleri tahmini istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,255$).

TARTIŞMA

Pamukkale Üniversitesi Acil Tıp Anabilim dalında acil servise başvuran viral pnömoni hastalarında serum ACE düzeyi ve ACE gen polimorfizminin araştırılması ve bulgularımızı güncel literatür verileri ışığında tartıştık. Yaptığımız tez çalışması pandemi döneminde yapılmıştır. Bu dönemde acil servise viral pnömoni başvurusu sık olup hastalar Covid-19 tanısı almıştır. Viral pnömonilerde özellikle Covid-19 hastalığında ACE gen polimorfizmi ve serum ACE düzeyi patofizyolojik olarak önemli rolü olup detaylı bir şekilde incelenmemiş olması literatür eksikliği yaratmaktadır.

Sağlıklı bir insanda ACE'nin akciğerde vasküler endotelial yatakta üretilmesi solunumsal patoloji yaratan hastalıklarda serum ACE düzeyinin etkilenmesine yol açar. ACE gen polimorfizmi viral pnömonili hastalarındaki dağılımını görmek, hangi polimorfizmde hastalığın ağır seyrettiğini öngörebilmek ve bu hastalarda serum ACE düzeyinin hastalığın tanısına, mortalitesine, hastalığın ağır seyretmesine etki edecek bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını tartıştık. **Tablo 29'da** ACE serum düzeyinin viral pnömoni ayırıcı tanısında yapılan roc çalışması sonrası $\geq 5256,05$ cut off değerinde %85,3 duyarlılık, %83,2 seçiciliği olduğunu gösterdik.

Literatür taramamızda viral pnömoniler içerisinde Sars-Cov-2 virüsünde gen çalışmaları olup ACE gen polimorfizmiyle ve serum ACE düzeyiyle alakalı çalışma yok denecek kadar azdır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, pulmoner hipertansiyonda, akut koroner sendromlarda, pulmoner embolide, inflamatuvar barsak hastalığında ve hipertansiyon ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur.

Viral pnömoniler Dünyada pandemiye sebep olabilecek morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıktır. (5,6) Bu duruma en yakın örnek Sars-Cov-2 pandemisidir. Renin anjiotensin aldosteron sisteminin temel elemanı olan ACE reseptörleri gen olarak oldukça polimorfiktir. Bu genlerin polimorfizmi hastalıklar üzerinde farklı klinik tablolarda farklı yansımaları olmaktadır. ACE geninin insandaki genotipleri insersiyon/insersiyon (I/I), insersiyon/delesyon (I/D) veya delesyon/delesyon (D/D) şeklindedir (186). Sağlıklı kişilerde ACE I ve D alellerinin dağılımları hemen hemen eşittir. Beyaz ırktaki kişilerde bu genotiplerin dağılımı şu şekildedir: %25 (I/I) insersiyon/insersiyon, %50 (I/D) insersiyon/delesyon, %25 (D/D) delesyon/delesyon. Plazma ACE aktivitesi bir kişide stabil olmasına rağmen, kişiler

arasında oldukça değişiklik gösterir. Plazma ACE düzeylerinin düzenlenmesinde ACE geni önemli rol oynar. ACE düzeylerinde kişiler arasında görülen bu değişkenlik özellikle ACE'nin genetik polimorfizmi nedeniyledir. ACE genindeki I/D polimorfizmi serum ACE konsantrasyonlarındaki değişikliklerin %50'nden sorumludur (187).

Çalışma grubunda **Tablo 18'de** açıklandığı gibi toplam hasta sayımızda genotipler %17 (I/I) insersiyon/insersiyon, %47,5 (I/D) insersiyon/delesyon, %35,5 (D/D) delesyon/delesyon şeklinde dağılmıştır ve bu bulgumuz beyaz ırktaki dağılımla benzerlik göstermektedir. Yani gözlenen ve beklenen genotip dağılımı arasında anlamlı fark yoktur. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında ACE genotip dağılımına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 18'de verilere baktığımızda erkek, kadın cinsiyeti dağılımı birbirine yakın olup çalışma grubunun %51'i kadın, %49'u erkektir. Cinsiyet eşit bir dağılım göstermektedir. Çalışma grubunda ortalama yaş $43,62 \pm 20,81$ 'dir. Çalışma grubunun 75 kişisi (%37,5) 25-49 yaş yetişkin grubu kapsamaktadır. Hasta grubunda ise ortalama yaş $50,17 \pm 19,94$ 'tür. Hasta grubunun 46 kişisi (%46) 25-49 yaş yetişkin grubunu oluşturmaktadır. Kontrol grubun yaş ortalaması $37,07 \pm 19,66$ olup grubun 43 kişisi (%43) 18-24 yaş genç grubu kapsamaktadır. Hasta grubunda yaş grubunun ağırlıklı olarak yetişkin yaş grubu kapsamaması hastalığın sık gözükken yaş grubunun ileri yaş ile çok bağlantılı olmadığını iş yaşamı olan, sosyal yaşamı daha fazla olan kişilerde hastalığın bulaşımın daha kolay olduğu ve bu grupta daha sık gözlendiği söylenebilir.

Çalışmaya katılan hasta grubuna baktığımızda **Tablo 19'da** açıklandığı gibi başvuru semptomlarında hastalarımızın %50'sinde öksürük, %40'ında nefes darlığı, %31'inde ateş, %17'sinde halsizlik, %16'sında myalji, %11'inde boğaz ağrısı, %10'ununda balgam, %9'unda göğüs ağrısı, %7'sinde baş ağrısı, %5'inde bulantı, %4'ünde ishal ve %3'ünde kusma ve bilinç bulanıklığı mevcuttu. Yapılan farklı bir çalışmada Covid-19 pozitif hasta grubunda öksürük ve dispne en sık görülen başlangıç semptomlarıydı (217). Wuhan'da 138 pnömonili hastada yapılan bir çalışmada en sık bulgular ateş %99, halsizlik %70, kuru öksürük %59, iştahsızlık %40, myalji %35, dispne %31, balgam çıkarma %27 oranında bildirilmektedir. Çin'de 1099 olguda %44 oranında hastalığın başlangıç döneminde ateş saptandığı bu oranın hastaneye yatış döneminde %89'a yükseldiği bildirilmektedir (218). Zhu ve ark'nın (220) yaptığı 3062

kişinin katıldığı çalışmada ise olguların %87,1'i ateş, %63,1'i öksürük, %33,9'u nefes darlığıyla başvuruda bulunmuşlardır. Hasta grubumuzda en sık başvuru semptomu hastaların %50'sinde öksürük ve %40'ında nefes darlığıdır. Ateş en sık 3.başvuru semptomuydu. Farklı çalışmalardaki elde edilen verilerde ise ateş en sık başvuru semptomdur (64). Buna neden olan durumu şu şekilde değerlendirdik. Hastalarımız hastaneye erken dönemde başvurusu mevcut ise savunma sistemi olarak ateş yanıtı oluşmadığı için semptom olarak ortaya çıkmamıştır.

Hastalarımızın 94'ü hastanede 0-14 gün arası yatışı olup, 15 gün üzeri yatan hasta sayımız ise 6'ydı. Hastaların acil servise başvurularında çekilen toraks tomografilerindeki akciğer tutulumları hafif, ağır-orta olarak değerlendirildiğinde %32'si ağır-orta akciğer tutulumuyla başvurdu.

ACE gen polimorfizmi ile serum ACE konsantrasyonları arasında direkt bir alaka tespit edilememiştir. Plazma ACE aktivitesi D/D genotipine sahip olanlar da en yüksek, I/I genotipine sahip olanlar da ise en düşüktür. I/D genotipine sahip olanlarda ise orta dereceli düzeyler görülür (188). **Tablo 28'de** hasta grubunun verilerinde D/D genotipinin ortalama serum ACE düzeyi 6437,28 olup, I/I ve I/D genotipine göre rakamsal olarak yüksektir. Ayrıca serum ACE serum düzeyleri D/D ve I/D genotipleri arasında istatistikçe anlamlı bir farklılık gösterdi ($p=0,016$). ACE serum düzeyleri I/D genotipine kıyasla D/D genotipinde daha yüksek bulunmuştur. Yapılan farklı bir çalışmada D/D genotipi olanlar en yüksek ACE serum düzeyine, I/I genotipi olanlar en düşük serum ACE düzeyine sahipti (207). Çalışma sonuçlarımızla karşılaştırdığımızda ortak olarak hastalıkta ACE serum düzeyi en çok D/D genotipinde artmaktadır.

ACE gen polimorfizmi koroner kalp hastalığı, ventriküler hipertrofi, kardiyomyopati, ani kardiyak ölüm, myokard infarktüsü gibi birçok hastalığın gelişimi arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (189,190,191).

Türkiye toplumunda ACE D aleli ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir. I/I genotipli kişilere göre D/D genotipli kişilerde sol ventrikül sistolik performansının azalmasında, sol ventrikül dilatasyonunda, kalp yetmezliğindeki hastaların mortalitesi daha az gösterilmiştir (191). Yine Türkiye de yapılan bir çalışmada aile öyküsü olan ciddi hipertansiyonlu hastalarda D/D genotipinin predispozan bir faktör olduğu ve ACE I/D polimorfizminin hipertansiyon

üzerine bağımsız faktörlerden biri olarak etki edebileceği sonucuna varılmıştır (192). Farklı bir araştırmada ise Tip II diabetes hastalarında hipertansiyon ile ACE I/D gen polimorfizmi arasında bir ilişki olmadığı bulunmuştur (193). Japonya’da yapılan bir çalışmada D/D allelleri koroner arter hastası olan grupta kontrol gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak ACE genindeki polimorfizmin artmış serum ACE düzeyi ile ilişkili olduğunu, bu şekilde koroner arter hastalığında riski arttırdığını vurgulamışlardır (194). Türkiye’de koroner anjiyografi yapılan 393 hastanın dahil edildiği çalışmada D/D gen polimorfizmi risk faktörü olarak bulunmamıştır (195).

Venöz tromboemboli hastalarında ACE D/D genotipi ile bir ilişki bulunamamıştır. Serum ACE düzeyleri D/D genotipindeki hastalarda I/I genotipine göre yaklaşık iki katıdır. Bu durumda D/D genotipinde tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir (196,197). Wells ve arkadaşlarının (198) yaptığı farklı bir çalışmada ise venöz tromboembolisi olan hastalar ile kontrol grup arasında ACE D/D genotipi hastalarda daha düşük bulunduğu için tromboza karşı koruyucu etkisi düşüncesine varılmıştır. Farklı bir çalışmada ise ACE gen polimorfizmin tromboz için anlamlı risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (199).

ACE kuvvetli vazokonstriktif etkileri, fibrinolizin azalması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonundaki etkileri sonucu insanda tromboembolizme yol açar. ACE polimorfizminin tromboz patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmesine rağmen çelişkili görüşler belirtilmiştir. Hastalarda tromboz etkisi sadece genotiplendirmeye bakılarak değil komorbidite ve farklı biyokimyasal belirteçlere göre de değişebileceği göz önüne alınmalıdır. Tromboz belirteci olarak fibrin yıkım ürünleri ve D-dimer kullanılmaktadır. 19 Mart-11 Nisan 2020 tarihleri arasında şiddetli Covid-19’lu ardışık 26 hasta venöz tromboemboli için taranmış ve tüm olguların D-Dimer düzeyi >1000ng/mL bulunmuş (200).

Çalışmamızda tromboz göstergesi olarak D-Dimer I/D genotipinde ortalama 481,97 olup en çok artış gösterdiği genotiptir. En az I/I genotipinde artış göstermektedir. **Tablo 26’da** belirtildiği gibi viral pnömonili hastalarda genotip dağılımına bağlı olarak D-Dimer istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. **Tablo 21’de** ise hastalığı geçiren kişilerin hastalıkta çekilen tomografide akciğer tutulumu ciddiyetini belirlemede D-Dimer istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalığı geçiren kişilerde tomografi tutulumu ağır-orta olanlarda ortalama D-Dimer değeri tomografi

tutulumu hafif olanlara göre iki kat daha yüksek bulundu. Ayrıca **Tablo 31’de** yapılan karşılaştırmada hastalığı geçirenlerde çekilen tomografilerde akciğer tutulumunda ağır-orta ve hafif ayrımı $\geq 238,00$ kesme değerindeki D-Dimer düzeylerinin duyarlılığı %76,2, seçiciliği ise %71,1 olarak bulundu. Hastalıkta D-Dimer düzeylerinin artması viral pnömonili hastalarda trombozun artırdığını gösterir.

Philipp ve arkadaşları (201) kalçaya yönelik artroplasti yapılan olgularda yaptığı araştırmada trombotik olayların ACE D/D genotipine sahip olgularda I/I genotipine sahip olanlara göre 11,7 kat; I/D genotipine sahip olanlarda I/I genotipine göre 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Böylece ACE gen polimorfizminin cerrahiye giden olgularda potansiyel bir risk olabileceğini bildirmiştir. Ay ve arkadaşlarının (202) yaptığı çalışmada toplam 225 kişinin 100’ü hasta, 125’i kontrol grup olarak belirlenmiştir. Hasta grubunda %26 D/D, %52 I/D, %22 I/I, kontrol grupta ise %29 D/D, %44 I/D, %25 I/I genetik polimorfizm saptanmıştır. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada farklı bir sonuç olarak serum ACE düzeyinin yüksekliği de karşılaştırılmış ve iki grup arasında fark bulunmamıştır. Venöz tromboemboli riski için hem genetik polimorfizmin hemde serum ACE düzeyi yüksekliğinin risk oluşturmadığı belirtilmiştir. Ledru ve arkadaşlarının (203) yapmış olduğu bir çalışmada, ST elevasyonlu myokard infarktüs hastalarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları D aleline sahip olanların, I aleline sahip olanlara daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bunun olası nedeninin D/D genotipli olgulardaki yüksek ACE aktivitesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İtalya’da yapılan 68 kişinin katıldığı bir çalışmada akut pulmoner embolisi olan Covid-19 geçiren hastalarda ACE I/D gen polimorfizmleri değerlendirilmiştir. Embolisi olan hastalar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. D/D homozigot polimorfizmi olan hastalarda pulmoner emboli anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. I/D polimorfizmi olan hastalar ise pulmoner embolisi olan hastalara göre olmayanlarda daha düşük gözlemlenmiştir. Farklı bir bulgu olarak pulmoner embolisi olan ve olmayan Covid-19 hastalarında D-Dimer seviyelerinde anlamlı fark bulunamamıştır (204). Ayrıca birkaç çalışma ACE D/D gen polimorfizminin sıklığı ile Covid-19’un hem prevalansı hem de mortalite oranları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (205,206).

Çalışmamızda ise pulmoner emboli belirteçlerinden olan D-Dimer rakamsal ortalama olarak I/D genotipinde daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı gözlenmedi. İtalya'da yapılan çalışmanın sonucuna çalışmaya katılan hasta sayısı az olması bu duruma etki etmiş olabilir. Ya da bizim hasta grubunda I/D genotip oranı fazla olması etkisi olmuş olabilir. Yine de sonuç olarak viral pnömonide tromboza yatkınlık genetik etkisi olduğu açıkça ortadadır. Tromboz belirteçlerinden biri olan D-Dimer **Tablo 20'de** gösterildiği gibi viral pnömoni geçirenlerde kontrol gruba göre yaklaşık 10 kat yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. **Tablo 21'de** ise tomografide akciğer tutulumu ağır olan hastalarda D-Dimer düzeyleri hafif tutulumu olanlara göre yaklaşık 2 kat yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çekilen tomografiye göre akciğer tutulumunun ağır-orta, hafif ayrımında $\geq 238,00$ kesme değerindeki D-Dimer düzeylerinin duyarlılığı %76,2, seçiciliği ise %71,1'dir. Verilerimizi bütünleştirdiğimizde viral pnömonilerde D-Dimer seviyeleri normale göre belirgin artar. Akciğer tutulumu olan hastalarda $\geq 238,00$ kesme değerinin üzerinde %76,2 duyarlılığıyla akciğer tutulumunun ağır olacağını gösteririr. Özellikle de ağır akciğer tutulumuyla seyreden viral pnömonilerde tromboz riski yüksek olduğu söylenebilir.

New York'ta yapılan bir çalışmada 28 günlük ölüm oranları, üç ACE genotipi arasında önemli ölçüde farklıdır (I/I, I/D ve D/D için sırasıyla %42, %65 ve %75). I/I genotipine sahip hastalar, I/I olmayanlara göre daha iyi bir hayatta kalma süresine sahiptir (**208**). Başka bir çalışmada, ARDS'li hastalarda D/D genotip sıklığı daha yüksektir ve mortalite ile anlamlı şekilde ilişkilidir (**209**). ARDS'nin prospektif bir çalışmasında ise D/D genotipi olan hastalarda I/I genotipine kıyasla mortalitenin beş kattan fazla arttığı bulunmuştur (**210**). ACE genotiplendirmesinde yüksek D alel sıklığına sahip popülasyonların Covid-19 hastalığında daha yüksek ölüm oranı yaşadığı gözlemlenmiştir. Afrikalı Amerikalılar, Amerika Birleşik Devletleri'nde orantısız olarak yüksek ölüm oranına sahip görünüyorlar. Benzer şekilde, İtalya, İspanya ve Fransa'daki hastalarda yüksek ölüm oranı gözleniyor. Tersine, Asya popülasyonlarında görülen düşük ACE D/D genotip sıklığı ve yüksek I/I genotip sıklığı, bu ülkelerdeki düşük Covid-19 ölüm oranı ile ilişkili olduğu belirtilir (**211-212**). Yamamoto ve ark.'nın (**213**) yaptığı çalışmada ACE I/I genotipinin Doğu Asya'daki SARS-CoV-2 vakalarının ve ölümlerin sayısı ile negatif ilişkili olduğu

gösterilmiştir. 204 SARS-CoV pozitif hastayı kapsayan vaka kontrol çalışmasında, ACE D/D genotipi Covid-19 için daha yüksek bir risk ile ilişkilendirildi (214). ACE ve ACE 2 gen polimorfizminin Covid-19 ilişkisiyle alakalı yapılan bir çalışmada ACE D alleliyle beraber ACE 2 G alleli ve D/D / G/G+G/A alleli riskli kombinasyon olarak bildirilmiş olup, I/I / A/A genotipi ise koruyucu olarak bildirilmiştir (215).

ACE gen polimorfizmi ile ilgili yapılan birden fazla çalışma sonucunda ACE D/D genotipinde viral pnömoni tanısı aldığında daha ağır seyrettiği ve mortalitenin daha fazla olduğu bildirilmiştir.

Yaptığımız çalışmaya katılan hasta ve kontrol grup beyaz ırktır. Genotip dağılımı beyaz ırktaki dağılıma benzerdir. Hastaların başvuru semptomlarının ACE genotip dağılımına göre bakıldığında **Tablo 24'te** görüldüğü gibi boğaz ağrısı ($p=0,008$) ve halsizlik ($p=0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. **Tablo 26'da** yer aldığı gibi, hastalara ait kan parametreleri ile ACE genotip dağılımları karşılaştırılmıştır. Bu analize göre, kan parametreleri ile ACE genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Bu tablomuzda çoğu laboratuvar değerinin ortalaması I/D genotipinde yüksek çıkma sebebi I/D genotipindeki hasta sayımızın fazla olmasından kaynaklanmış olabilir. Kan lenfosit sayısı $<800/ul$ veya CRP > 40 mg/l veya ferritin $>500ng/ml$ veya D-Dimer >1000 ng/ml veya NLR yüksekliği troponin yüksekliği veya IL-6 yüksekliği veya fibrinojende azalma kötü prognostik faktör olarak değerlendirilir. (72) Bunların arasından troponin, D-Dimer, NLR I/I genotipinde daha az artmıştır. Bu elde ettiğimiz veride I/I genotipinde hastalığın seyrinin daha iyi olacağını gösterebilir.

Kontrol grup ile viral pnömonili hastalar arasında ACE genotiplendirmesi **Tablo 20'de** görüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,712$). Yani ACE genotiplendirmesi hastalığa yakalanma açısından önem arz etmemektedir. Yine aynı şekilde **Tablo 21'de** yer aldığı gibi hastalığı geçiren kişilerde çekilen tomografilere göre tutulumunun ağır-orta veya hafif olması genotiplendirmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,958$). Bu veriler sonucunda ACE gen polimorfizminin hastalığa yakalanmayla ilişkisi yoktur. Hastalığa yakalananlarda da toraks tomografi tutulumu hafif veya ağır olması ACE gen polimorfizmiyle ilişkisi yoktur. **Tablo 30'da** çekilen tomografide akciğer tutulumu ağır olan hastalar arasında ACE genotipi D/D olanlarda I/I olanlara göre 0,08 kat, ACE genotipi I/D olanlarda I/I olanlara göre 0,02

kat akciğer tutulumu daha ağır bulunmuştur. Ayrıca **Tablo 27’de** yer alan pnömonilerde şiddet skorlamalarını çalışmaya endekslediğimizde CURB-65 ve PSI skorlaması ACE genotip dağılımlarıyla istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. (Curb-65 p=0,918, PSI p=0,446)

Hastalık geçirenler ile kontrol grup arasında serum ACE düzeyine baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. ACE serum düzeyi kontrol gruba kıyasla viral pnömoni geçirenlerde daha yüksektir (p<0,001). ACE serum düzeyi ortalama olarak en fazla artış D/D genotipinde göstermektedir. (Ortalama ACE serum düzeyi=6437,28) Ayrıca **Tablo 28’de** verildiği gibi D/D genotipi I/D genotipine kıyasla serum ACE düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. **Tablo 30’da** çekilen tomografiye göre akciğer tutulumu ağır olan hastalarda ACE serum düzeylerindeki her bir birimlik artışla akciğer tutulumu 1,00 kat daha fazla artar. Bu iki veriyi birleştirdiğimizde D/D genotipli kişilere hastalık bulaşında serum ACE düzeyleri diğer genotiplere kıyasla daha çok artar ve D/D genotipine sahip hasta hastalığı geçirirken akciğer tutulumu varsa ACE serum düzeyi ne kadar yüksek olursa hastalıkta akciğer tutulumu o kadar ağır olacaktır. Bu elde ettiğimiz veri ACE gen polimorfizmi ve Covid-19 arasında yapılan genotip çalışmalarıyla ortak bulduğumuz sonuçtur. Viral pnömonilerde I/I homozigot polimorfizmi hastalığın seyrini daha hafif geçmesine alt yapı sağlamak ve D/D homozigot polimorfizmi hastalığı daha ağır seyretmeye neden olduğu söyleyenebilir ve diğer çalışmalarla kendimizi destekleyebiliriz.

Serum ACE düzeyinin viral pnömoni tanısında, hastalık şiddeti, tedavi yöntemini belirleme ve hastalığın prognozunu değerlendirmede kullanılıp kullanılmayacağı konusunda çalışma sonuçlarımızı literatürle karşılaştırdık. Serum ACE düzeyi birden çok hastalıkta araştırılmıştır; fakat Covid-19 pnömonisinde çalışma çok azdır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada pulmoner emboli tanısında hastalarda serum ACE düzeyinin etkisi araştırılmıştır (216). Bu çalışma sonucunda pulmoner emboli olgularında serum ACE düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Munoz ve arkadaşlarının (217) yaptığı çalışmada ise pulmoner emboli hastalarının akut ve 6. ayları karşılaştırıldığında akut dönemde serum ACE düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Sarkoidozlu olguların %50’sinde serum ACE düzeyi yüksek saptanmakta ve hastalığın progresyonunu izlemekte kullanılmaktadır (218). İtalya’da yapılan bir çalışmada serum ACE düzeyi/ ACE-2 düzeyi yüksek olması Covid-19 da proinflamatuvar ortamı

şiddetlendirir. Bu oranın düşük olması Covid-19 hastalarının progresyonlarının kötüleşmesine karşı koruyucu olduğu gözlemlenmiştir (219). Farklı bir çalışmada dolaşımdaki ACE-2 ve çözümlenür e-selektin seviyeleri, Covid-19 pnömonisinde ciddi akciğer bozukluğu oluştuğunda yükselir. Yüksek serum ACE-2 düzeyi, hastalığın çözülmesine katkıda bulunabilecek yeni biyobelirteç olabileceği söylenmiştir (220). Ankara'da 55 Covid-19 hastası ve 18 kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada ise hastalar ve sağlıklı denekler arasında serum ACE aktivitesinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (221).

Yaptığımız çalışmada ise ACE serum düzeyi kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda ortalama 3 kat daha yüksek çıkmış olup istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Ankara'da yapılan çalışmaya göre farklı sonuç oluşması karşılaştırdığımız çalışmadaki hasta sayısı sınırlı olması sonuca etki ettiğini düşünmekteyiz. D/D genotipinde serum ACE düzeyi artışı için endotel disfonksiyonu oluşmaktadır. Endotel disfonksiyonu ateroskleroza en sık sebep olan faktörlerden biridir. Bu durumda çeşitli iskemik olayları artırabilmektedir (222). Plazma serum ACE düzeyleri genotip olarak D/D genotipinde I/I genotipine göre yaklaşık iki katı kadardır (223). **Tablo 28'de** belirtildiği gibi serum ACE düzeyleri en çok D/D genotipinde artmaktadır. Serum ACE düzeyleri D/D ve I/D genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,016$). Serum ACE düzeyinin ortalama en çok D/D genotipinde artması bu genotipte endotel disfonksiyonun daha sık görülebileceğini ve hastalıkta D/D genotipinde iskemik olayların daha sık görülebileceği öngörülmüştür.

Hastanemize başvuran hastaların semptomlarıyla, serum ACE düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde; hasta grubuyla kontrol grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Serum ACE düzeyi hasta grubunda ortalama 2,5 kat daha yüksekti. Hasta grubunda semptom olarak baş ağrısı, göğüs ağrısı, balgam veya halsizliği olanlarda olmayanlara kıyasla ACE serum düzeyi rakamsal olarak daha yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. Hastalarda, boğaz ağrısı olanlara kıyasla olmayanlarda ACE serum düzeyleri daha yüksek bulundu. ($Z = -2,115$ $p = 0,034$)

Ankara'da yapılan çalışmada, Covid-19'da serum ACE düzeyi ile ferritin, CRP, prokalsitonin, fibrinojen ve IL-6 seviyesi gibi inflamatuvar belirteçler ve hücre sayıları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca serum ACE düzeyinin hastalığın iyi veya

kötü gidişatı etkilemediği gösterilmiştir (221). Çalışma grubunda serum ACE düzeyleriyle ateş, NLR, CRP, üre, kreatinin, D-Dimer, ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Kişide eğer serum ACE düzeylerinde artış oluyorsa bu değerlerde artmaktadır. Hasta grubunu değerlendirdiğimizde serum ACE düzeyi sadece nötrofil yüzdesiyle arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki bulunmuştur. Viral pnömonilerin çoğunda olduğu gibi Covid-19 virüsünün yarattığı hastalıkta T8 lenfositleri enfekte etmesi ve öldürmesi sonucu derin lenfopeni görülmektedir (49). Bu sonuca göre hastalık olsun olmasın serum ACE düzeyindeki değişiklik biyokimyasal bazı belirteçleri etkilese de sonucu etkileyen birden çok faktör bulunmaktadır.

Elde ettiğimiz veriler sonucunda serum ACE düzeyi hastalığı ayırt etmede kullanabileceğimizi **Tablo 29'da** gösterdik. Belirtildiği gibi ACE serum düzeylerinin viral pnömoni'yi ayırt etmesi için tasarlanan ROC analizinde AUC 0,916; (%95[CI], 0,875-0,954)'dır. Viral pnömoni ayırıcı tanısında $\geq 5256,05$ kesme değerindeki ACE serum düzeylerinin duyarlılığı %85,3, seçiciliği ise %83,2'dir. Hastalığı ayırt etmede anlamlı sonuç vermiş olsa da serum ACE düzeyi akciğer tutulumu olan hastalarda akciğer tutulumunun ağır-orta veya hafif olabileceği konusunda bir belirteç olarak fayda sağlamayacağı **Tablo 32'de** gösterilmiştir. Fakat tomografi tutulumu ağır olan hastalarda serum ACE düzeyi artıkça tomografi tutulumu artmakta ve hastalık daha ağır seyretmektedir.

Çalışma sonucu elde ettiğimiz verilerde serum ACE düzeyi ve ACE genotipleri arasında ilişkileri incelerken ek bulgularımız oldu.

İsrail'de Covid-19 tanısı alan 39 hastadaki yapılan çalışmada, klinik durumu orta ve ağır olan grubun ferritin seviyeleri hafif olanlara göre, ağır olan grubun ise orta olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (224). Wu ve ark'nın (225) Covid-19'da ARDS gelişimi ile serum ferritin düzeyinin yüksekliğini anlamlı olarak göstermiştir. Türkiye'de 452 hasta ile yapılan bir çalışmada ise hastaneye yatışı yapılan hastaların yapılmayanlara kıyasla ferritin seviyesinde anlamlı bir sonuç çıkmamıştır (226).

Çalışmamızda ise viral pnömoni geçiren grupta kontrol gruba göre ferritin düzeyleri 4 kat fazladır. Yine hastalık bulaşı olan kişilerde, farklı yapılan çalışmalarla benzer olarak daha ağır geçiren grupta hafif geçiren gruba göre ferritin düzeyleri

istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Türkiye’de yapılan diğer çalışmanın literatür çalışmalarına ve çalışma sonuçlarımıza göre farklı veri ortaya çıkması hasta grubuna göre değişkenlik göstermiş olabilir. Ferritin düzeyleri hasta grubunda serum ACE düzeyleriyle de istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Covid-19’da ferritin kötü prognostik faktör olarak bilinmektedir. **Tablo 30’da** çekilen tomografiye göre akciğer tutulumu ağır olan hastalarda ferritin değerlerindeki her bir birimlik artışla hastalıkta akciğer tutulumunu 1,01 kat ağırlaştırır. ACE serum düzeyleri ne kadar yüksek ise hastalıkta çekilen toraks tomografisinde akciğer tutulumu da giderek ağırlaşır. Akciğer parankim tutulumu ağır olan hastaların mortalitesi kötü seyrettiği bilinmektedir. ACE serum düzeyi ve ferritin seviyeleri yükseldikçe akciğer parankim tutulumu kötüleştiği için mortaliteyi artırabileceği söylenebilir. Serum ACE düzeyi ve ferritin seviyeleri yükseldikçe hastalık ağır seyreder.

Covid-19 tanısı alan 32’si ağır olan 63 vakada yapılan bir çalışmada NLR değeri yüksekliği hastalığın ciddi seyredeceğinin erken sinyali olarak gösterilmektedir (227). Yuwei Liu ve ark.’nın (228) yaptığı çalışmada Covid-19 tanısı almış hastalarda yüksek NLR değerlerinin mortaliteyi artırdığı görülmüştür. Allahverdiyev S. ve ark.’nın (229) yaptığı çalışmada Sars-Cov-2’ye bağlı vefat eden hastalarda NLR düzeyinin iyileşenlere oranla yüksek olduğu saptanmıştır. Suastika ve ark.’nın (230) 411 hasta ile yaptıkları çalışmada ciddi Covid-19 hastalarında ciddi olmayanlara göre NLR düzeyi yaklaşık 2,5 kat yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada 61 Sars-Cov-2 tanılı hastada >49 yaş üzeri ve nötrofil lenfosit oranı (NLR)>3,12 olan hastaların ciddiyeti anlamlı olup yoğun bakım yatış oranı yüksek olarak saptanmış (73).

Çalışma sonuçlarımızda benzer sonuçlar aldık. NLR düzeyi viral pnömoni olan grupta sağlıklı gruba göre 2 kat yüksek çıkmıştır. Hastalık içerisinde akciğer tutulumu ağır-orta olanlarda NLR düzeyi hafif olanlara göre yaklaşık 2 kat yüksek bulundu; fakat tomografide akciğer tutulumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p=0,255) ACE serum düzeyi yükseldikçe NLR düzeyi yükselmektedir. NLR; **Tablo 31’de** açıklandığı gibi cut-off $\geq 3,88$ değerinin üzerinde olması çekilen tomografiye göre akciğer tutulumunda ağır-orta, hafif ayrımını yapar. (Duyarlılık %71,4 seçicilik %68,9) Bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Hastalığın ağır seyretmesine birden çok etken neden olmaktadır. Hastalığı aktif geçirenlerde herhangi bir semptomla ACE genotip ilişkisine baktığımızda anlamlı bir

veri bulamadık. ACE serum düzeyine göre herhangi bir semptomla baktığımızda ise boğaz ağrısıyla istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Boğaz ağrısı olanlarda olmayanlara göre serum ACE düzeyi daha yüksek çıktı. Ateş ve ferritin düzeyleri serum ACE düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalık geçirenlerde ise hastalığın daha ağır seyretmesine sebep olan bazı etkenler bulduk. Hastalığı ağır geçirenlerde genotiplerin kendi içinde istatistiği yapıldığında I/I genotipine sahip insanlar hastalığı geçirirken diğer genotiplere göre hafif geçirmekte, D/D ve I/D genotipi ise I/I genotipine göre daha ağır geçirmektedir. Savunma mekanizması olarak ateşi olan hastalar hastalığı daha hafif atlattı. Nefes darlığı olan hastalar ise olmayanlara göre 20,37 kat hastalığı daha ağır geçirmektedir. Öksürük olan hastalarda ise olmayanlara göre hastalık 7,28 kat daha ağır geçmektedir. Bu veriler hastalığın seyrine birden çok faktörün etki ettiği anlamına gelmektedir.

SONUÇ

- Hasta grubunda, yaş grubunun ağırlıklı olarak yetişkin yaş grubu kapsamı hastalığın sık gözükken yaş grubunun ileri yaş ile çok bağlantılı olmadığını iş yaşamı olan, sosyal yaşamı daha fazla olan kişilerde hastalığın bulaşının daha kolay olduğu ve bu grupta daha sık gözlemlendiği söylenebilir.
- Ateş hastalıkta koruyucudur. Ateş ile başvuran akciğer tutulumu olan hastalar diğer hastalara göre akciğer tutulumu hafif seyrederek.
- Viral pnömoni geçiren hastalarda kontrol grubuna göre ortalama serum ACE düzeyi 2 kat, ferritin 4 kat, D-dimer 10 kat, NLR 2 kattan fazla yüksek çıktı.
- Çalışma grubunda ACE serum düzeyleri arttıkça Ateş, NLR, CRP, Üre, Kreatinin, D-Dimer ve Ferritin değerleri de artmaktadır.
- NLR düzeyi çekilen tomografiye göre akciğer tutulumu ağır-orta olanlarda hafife kıyasla yaklaşık 2 kat yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- ACE serum düzeyleri arttıkça lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi ve monosit değerleri azalmaktadır.
- Hastalığı geçiren ve akciğer parankim tutulumu olan hastalarda tomografiye göre akciğer tutulumu ağır olanlarda ferritin, D-dimer ve serum ACE düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. ACE serum düzeyleri ve ferritin düzeyleri bir birim yükseldikçe akciğer tutulumu giderek ağırlaşır.
- Ferritin, D-dimer, NLR düzeyleri belli bir cut-off değeri üzerinde hastalıkta çekilen tomografiye göre akciğer tutulumunu ağır-orta, hafif ayrımını yapar. Serum ACE düzeyinde ise bu durum aynı değildir.
- Viral pnömonilerde D-Dimer seviyeleri normale göre belirgin artar. Tomografide akciğer tutulumu olan ağır olan hastalarda hafif olanlara göre anlamlı artış görülür. Akciğer tutulumu olan hastalarda ≥ 238.00 kesme değerinin üzerinde %76,2 duyarlılığıyla akciğer tutulumunun ağır olacağını gösterir.
- Özellikle de ağır akciğer tutulumuyla seyreden viral pnömonilerde bir tromboz belirteci olan D-Dimer düzeyleri yüksek seyretmesinden dolayı tromboz riski yüksek olduğu söylenebilir.

- ACE serum düzeyi ≥ 5256.05 cutt off değerinin üzerinde %85,3 duyarlılıkla viral pnömonide ayırt edici olarak kullanılır. Tanı alan hastalarda ise serum ACE düzeyi ortalama 5885,62 üzerinde tomografileri ağır seyrederek.
- Serum ACE düzeyi en çok D/D genotipinde artar. Genotipe göre serum ACE düzeyine baktığımızda D/D genotipi, I/D genotipine kıyasla istatistiksel olarak anlamlıdır.
- ACE gen polimorfizminin hastalığa yakalanmayla ilişkisi yoktur.
- Hastalığa yakalananlarda çekilen tomografide akciğer tutulumu hafif veya ağır olması ACE gen polimorfizmiyle ilişkisi yoktur.
- Çekilen tomografiye göre akciğer tutulumu ağır olan hastalarda D/D genotipi I/I ve I/D genotipine göre daha ağır seyrederek. I/I genotipi ise diğer genotiplere göre daha iyi seyrederek.
- Sonuç olarak D/D genotipinde olup acil servise başvuran hastalar cutt-off değerinin üzerinde tanı alıp serum ACE düzeyi ortalama 5885,62 değerinin üzerindeyse hastalığın kötü seyredeceği söylenebilir.
- D/D genotipli kişilere hastalık bulaştığında serum ACE düzeyleri diğer genotiplere kıyasla daha çok artar ve D/D genotipine sahip hasta hastalığı geçirirken akciğer tutulumu varsa ACE serum düzeyi ne kadar yüksek olursa hastalıkta akciğer tutulumu o kadar ağır olacaktır.
- Serum ACE düzeyi bize hastalığın tanısını koydurabilir; akciğer parankim tutulumu olan hastalarda anlamlı olarak artış gösterse de çekilen tomografiye göre akciğer tutulumununun ağır-orta, hafif ayrımını yaptırmaz.
- Sonuç olarak viral pnömonili hastalarda ACE genotiplendirmesi kendi içinde hastalık seyrine etkisi olup, serum ACE düzeyinde ise hastalıkta belirgin artış olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. World Health Organization (WHO). [Naming the coronavirus disease \(COVID-19\) and the virus that causes it \(who.int\)](#). Erişim tarihi: 1 Eylül 2021.
3. <https://Covid19.who.int/table>. Erişim tarihi: 06 Ocak 2022
4. Barson, William J., S. Kaplan, and M. Torchia. "Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology." *UpToDate*. Waltham, MA. (Accessed on January 28, 2018) (2014).
5. Topinka JB, Molnar DP, Gardner BI, Wosky RE. The Great Influenza: The Epic Story of the Deadliest Plague in History. *J Leg Med*. 2015;36(3-4):459-465.
6. Uğraş Dikmen A, Kına M, Özkan S, İlhan M, "COVID-19 epidemiyolojisi: Pandemiden ne öğrendik." 2020 Apr 30. *Journal of biotechnology and strategic health research*. 29-36.
7. Aydemir Y, Aydemir Ö, Pekcan S, Özdemir M. Value of multiplex PCR to determine the bacterial and viral aetiology of pneumonia in school-age children. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(1):29-34.
8. Crotty MP, Meyers S, Hampton N, et al. Epidemiology, Co-Infections, and Outcomes of Viral Pneumonia in Adults: An Observational Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50): e2332.
9. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
10. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>_Erişim Tarihi: 17 Kasım 2021
11. Tan W, Zhao X, Ma X, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases- Wuhan, China 2019-2020. *China CDC Wkly*. 2020;2(4):61-62.
12. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus:

- classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544.
13. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544.
 14. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513
 15. Varghese GM, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham OC. Clinical management of COVID-19. *Indian J Med Res.* 2020;151(5):401-410.
 16. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
Erişim Tarihi: 05 Sept 2020
 17. Kumar D, Malviya R, Sharma Kumar P, Coronavirüs: A Review of COVID-19. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology.* 2020.51418 8-25
 18. <https://Covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemioloji-ve-tani.html> Erişim Tarihi: 30 Kasım 2020
 19. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-286.
 20. Jacofsky D, Jacofsky EM, Jacofsky M. Understanding Antibody Testing for COVID-19. *J Arthroplasty.* 2020;35(7S): S74-S81.
 21. <https://korona.hasuder.org.tr/wp-content/uploads/Yeni-Koronavir%C3%BCs-Salg%C4%B1n%C4%B1-Korunmada-Etkili-Yakla%C5%9F%C4%B1mlar.pdf> Erişim Tarihi: 21 Mart 2020
 22. R. Rhode, "2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Update: Uncoating the Virus," American Society for Microbiology. 31 Jan 2020
 23. Memikoğlu, Osman, and Volkan Genç. "COVID-19." E-Kitap, Ankara Üniversitesi Basımevi: Ankara (2020).13
 24. Parks JM, Smith JC. How to Discover Antiviral Drugs Quickly. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2261-2264.
 25. Memikoğlu, Osman, and Volkan Genç. "COVID-19." E-Kitap, Ankara Üniversitesi Basımevi: Ankara (2020).10-12

26. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. 2005;309(5742):1864-1868
27. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523.
28. <https://www.ntv.com.tr/saglik/dunya-saglik-orgutunun-covid-19-raporu-ile-ilgili-her-sey-virus-nasil-ve-ne-zaman-ortaya-cikti,cCgS9jihlUa76wiNnHrDTw> Erişim Tarihi: 31 Mart 2021
29. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [published correction appears in Nature. 2020 Apr;580(7803): E7]. *Nature*. 2020;579(7798):265-269.
30. Lv L, Li G, Chen J, Liang X, Li Y. Comparative Genomic Analyses Reveal a Specific Mutation Pattern Between Human Coronavirus SARS-CoV-2 and Bat-CoV RaTG13. *Front Microbiol*. 2020; 11:584717. Published 2020 Nov 30.
31. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis*. 2020; 94:44-48.
32. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.
33. <http://www.cocukenfeksiyondernegi.org/Pages/5479/EbeveynPozitifCocugaYaklasim> Erişim Tarihi: 25 Mart 2020
34. Lu J, Gu J, Li K, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1628-1631.
35. Buruk K, Özlü T, New Coronavirüs: Sars-Cov-2, Mucosa 31 March 2020 1-4
36. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):411-412.
37. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(5):2000062.

38. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1470-1477.
39. Ren SY, Wang WB, Hao YG, et al. Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments. *World J Clin Cases.* 2020;8(8):1391-1399.
40. İşsever H, İşsever T, Öztan G, Covid-19 Epidemiyolojisi. 15 May 2020. SABİAD. 2020;1-13
41. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 2020;323(18):1846-1848.
42. Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V, et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. *BJOG.* 2020;127(9):1116-1121.
43. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8.
44. Johnson BA, Xie X, Kalveram B, et al. Furin Cleavage Site Is Key to SARS-CoV-2 Pathogenesis. Preprint. *bioRxiv.* 2020;2020.08.26.268854. Published 2020 Aug 26.
45. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [published correction appears in *Cell.* 2020 Dec 10;183(6):1735]. *Cell.* 2020;181(2):281-292.e6.
46. <https://diagnostics.roche.com/tr/tr/products/params/electsys-anti-sars-cov-2-s.html> Erişim Tarihi: 31 May 2020
47. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol.* 2020;42(1):3-11.
48. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol.* 2011;174(1):11-22.
49. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8.

50. Akbıyık A, Avşar S Ö, Coronavirüs Enfeksiyonu Hastalığının (COVID-19) Epidemiyolojisi ve Kontrolü. *İKÇÜSBFD* 2020; 5(2); 109-116
51. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 5, 2022.
52. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html> Erişim tarihi:01.04.2020
53. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):29. Published 2020 May 25.
54. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşma Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler (25 Mart 2020) [Consensus Report from Turkish Society of Cardiology: COVID-19 and Cardiovascular Diseases. What cardiologists should know. (25th March 2020)]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48(Suppl 1):1-48.
55. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019; 181:77-83.
56. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis [published correction appears in *Cell Metab*. 2020 Sep 1;32(3):498-499]. *Cell Metab*. 2020;32(3):437-446.e5.
57. Şener A, Covid-19 (SARS-COV-2) Tedavisi 2020 Apr 30 97-104
58. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523.
59. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-582.
60. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.

61. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2163-2164.
62. Kobayashi T, Yoshii K, Linton NM, Suzuki M, Nishiura H. Age dependence of the natural history of infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an analysis of Diamond Princess data. *Int J Infect Dis.* 2022; 115:109-115.
63. Çelik D, Köse Ş, Erişkinlerde COVID-19: Klinik Bulgular Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi 2020;30: 43-8
64. Memikoğlu, Osman, and Volkan Genç. "COVID-19." E-Kitap, Ankara Üniversitesi Basımevi: Ankara (2020).18-32,50
65. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995-998.
66. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034.
67. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
68. <https://www.tctmd.com/news/COVID-19-anf-heart-insights-frontlines> Erişim Tarihi 15 March 2020
69. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin [published correction appears in *Eur Heart J.* 2021 Jan 7;42(2):191]. *Eur Heart J.* 2021;42(2):206.
70. Cai H, Chen Y, Chen Z, et al. Handbook of Covid-19 prevention and treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. 2020. p. 1-84
71. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
72. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]

[published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.

73. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1):206. Published 2020 May 20.
74. Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020;11(2): e00722-20. Published 2020 Mar 26.
75. Patel R, Fang FC. Diagnostic Stewardship: Opportunity for a Laboratory-Infectious Diseases Partnership. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):799-801.
76. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
77. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR [published correction appears in *Euro Surveill*. 2020 Apr;25(14):] [published correction appears in *Euro Surveill*. 2020 Jul;25(30):] [published correction appears in *Euro Surveill*. 2021 Feb;26(5):]. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045.
78. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-1179.
79. Lee JS, Goldstein JM, Moon JL, et al. Analysis of the initial lot of the CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) real-time RT-PCR diagnostic panel. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260487. Published 2021 Dec 15.
80. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):747-756.
81. Zitek T. The Appropriate Use of Testing for COVID-19. *West J Emerg Med*. 2020;21(3):470-472. Published 2020 Apr 13.
82. He JL, Luo L, Luo ZD, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. *Respir Med*. 2020; 168:105980.

- 83.** Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844.
- 84.** Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020;20(5):453-454.
- 85.** Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020;11(2): e00722-20. Published 2020 Mar 26.
- 86.** Burbelo PD, Riedo FX, Morishima C, et al. Detection of Nucleocapsid Antibody to SARS-CoV-2 is More Sensitive than Antibody to Spike Protein in COVID-19 Patients. Preprint. *medRxiv*. 2020;2020.04.20.20071423. Published 2020 Apr 24.
- 87.** Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027-2034.
- 88.** Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778-785.
- 89.** <https://www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests/> Erişim Tarihi: 22 March 2021
- 90.** Altındis M, Toptan H, SARS CoV 2 Laboratory Diagnosis. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research* 30 Apr 2020; 1: 76-84
- 91.** Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844.
- 92.** Arseven O, Özlü T, Aydın G, Toraks derneği erişkinlerde toplum kökenli pnömöni tanı ve tedavi rehberi 2002. *Toraks Dergisi*, 2002; 3, 1-15
- 93.** Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
- 94.** Wikramaratna PS, Paton RS, Ghafari M, Lourenço J. Estimating the false-negative test probability of SARS-CoV-2 by RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(50):2000568.

95. Kong W, Agarwal PP. Chest Imaging Appearance of COVID-19 Infection. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1): e200028. Published 2020 Feb 13.
96. Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, et al. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol*. 2020;75(5):323-325.
97. Pekçevik Y, Belet Ü, Patient Management in the Radiology Department, the Role of Chest Imaging During the SARS-COV-2 Pandemic and Chest CT Findings Related to Covid-19 Pneumonia. Health Sciences University, Tepecik Training and Research Hospital 2020; 30(2): 195-212
98. https://egehastane.ege.edu.tr/files/egehastane/icerik/COVID19_Radyoloji_Recep_Savas.pdf
99. Kanne JP. Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. *Radiology*. 2020;295(1):16-17.
100. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2): E32-E40.
101. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;296(1):172-180.
102. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşma Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler (13 Mayıs 2020) [Turkish Cardiology Association Consensus Report: COVID-19 Pandemic and Cardiovascular Diseases (May 13, 2020)]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48(Suppl 1):1-87.
103. Akçay Ş, Özlü T, Yılmaz A. Radiological approaches to COVID-19 pneumonia. *Türk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):604-610. Published 2020 Apr 21.
104. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93.

105. Caruso D, Zerunian M, Polici M, et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020;296(2): E79-E85.
106. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4381-4389.
107. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.
108. Ng MY, Lee EYP, Yang J, et al. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1): e200034. Published 2020 Feb 13.
109. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202-207.
110. Cömert Şener S, Kırıl N, COVID-19 Pnömonisinin Radyolojik Bulguları. Southern Clinics of Istanbul Eurasia 2020 December 16-23
111. <https://www.turkrad.org.tr/assets/pdfDocs/COVID-19-Bulgular.pdf> Erişim Tarihi 30 Mart 2020
112. <https://www.solunum.org.tr/TusadData/userfiles/file/EJP-EK-SAYI-COVID19-29042020.pdf> Erişim Tarihi 30 Mart 2020
113. Li K, Wu J, Wu F, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020;55(6):327-331.
114. https://covid19.tubitak.gov.tr/sites/default/files/docs/2020-03/covid-19-raporu_ozge-findik-sener.pdf Erişim Tarihi 30 Mart 2020
115. Li X, Zeng X, Liu B, Yu Y. COVID-19 Infection Presenting with CT Halo Sign. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1): e200026. Published 2020 Feb 12.
116. Ufuk F, Savaş R. Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). *Turk J Med Sci*. 2020;50(4):664-678. Published 2020 Jun 23.
117. Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q. Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur J Radiol*. 2020; 127:109009.

- 118.** Yu M, Xu D, Lan L, et al. Thin-Section Chest CT Imaging of COVID-19 Pneumonia: A Comparison Between Patients with Mild and Severe Disease. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2): e200126. Published 2020 Apr 23.
- 119.** Liang T, Liu Z, Wu CC, et al. Evolution of CT findings in patients with mild COVID-19 pneumonia. *Eur Radiol*. 2020;30(9):4865-4873.
- 120.** Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-721.
- 121.** Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *Eur Radiol*. 2020;30(9):4930-4942.
- 122.** Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020;296(2): E97-E104.
- 123.** Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method. *J Ultrasound Med*. 2020;39(7):1413-1419.
- 124.** Baker K, Rippey J. Lung Ultrasound in a COVID Pandemic- Choosing wisely [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Australas J Ultrasound Med*. 2020;23(3):159-166.
- 125.** Manivel V, Lesnewski A, Shamim S, Carbonatto G, Govindan T. CLUE: COVID-19 lung ultrasound in emergency department. *Emerg Med Australas*. 2020;32(4):694-696.
- 126.** Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;296(1):172-180.
- 127.** Shah BA, Ahmed W, Dhobi GN, Shah NN, Khursheed SQ, Haq I. Validity of pneumonia severity index and CURB-65 severity scoring systems in

community acquired pneumonia in an Indian setting. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2010;52(1):9-17.

- 128.**Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377-382.
- 129.**Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336(4):243-250.
- 130.**<https://covid19.who.int/> Erişim Tarihi: 30 Apr 2021
- 131.**Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155-166.
- 132.**Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):769-777.
- 133.**Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel [published correction appears in *J Hematol Oncol.* 2018 Jun 13;11(1):81]. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):35. Published 2018 Mar 2
- 134.**Rempenault C, Combe B, Barnetche T, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):98-103.
- 135.**Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(1):77-80.
- 136.**Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(21):2165-2176.
- 137.**Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 35:101738.

- 138.**Ekici H, Yarsan E, COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçlar ve Farmakolojik Değerlendirme. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi* 3.COVID-19 (2020): 120-129.
- 139.**Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys [published correction appears in *ACS Chem Biol*. 2016 May 20;11(5):1463]. *Nature*. 2016;531(7594):381-385.
- 140.**Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. Reply. *N Engl J Med*. 2020;383(10):994.
- 141.**<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/contact/send-question-european-medicines-agency> Erişim tarihi: 5 Mayıs 2020
- 142.**Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2018;153:85-94.
- 143.**Vanderlinden E, Vrancken B, Van Houdt J, et al. Distinct Effects of T-705 (Favipiravir) and Ribavirin on Influenza Virus Replication and Viral RNA Synthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(11):6679-6691. Published 2016 Oct 21.
- 144.**Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pharmacol*. 2021; 12:683296. Published 2021 Sep 2.
- 145.**Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1192-1198.
- 146.**Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. Published 2020 Jan 10.
- 147.**Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa478.

- 148.**Gautret P, Hoang VT, Lagier JC, Raoult D. Effect of hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, an update with an intention-to-treat analysis and clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(1):106239.
- 149.**Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(9):1549-1555.
- 150.**Proskurnina EV, Izmailov DY, Sozarukova MM, Zhuravleva TA, Leneva IA, Poromov AA. Antioxidant Potential of Antiviral Drug Umifenovir. *Molecules*. 2020;25(7):1577. Published 2020 Mar 30.
- 151.**Khamitov RA, Loginova SIa, Shchukina VN, Borisevich SV, Maksimov VA, Shuster AM. *Vopr Virusol*. 2008;53(4):9-13.
- 152.**Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1): e21-e23.
- 153.**Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395(10225):683-684.
- 154.**Liao Y, Wang X, Huang M, Tam JP, Liu DX. Regulation of the p38 mitogen-activated protein kinase and dual-specificity phosphatase 1 feedback loop modulates the induction of interleukin 6 and 8 in cells infected with coronavirus infectious bronchitis virus. *Virology*. 2011;420(2):106-116.
- 155.**Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-10975.
- 156.**Ferro F, Elefante E, Baldini C, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):175-180.
- 157.**Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020; 178:104787.
- 158.**Casadevall A, Scharff MD. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(8):1695-1702.
- 159.**<http://www.transfusion.ru/2020/04-03-3.pdf> Erişim Tarihi: 28 Feb 2020

160. Albalawi M, Zaidi SZA, AlShehry N, et al. Safety and Efficacy of Convalescent Plasma to Treat Severe COVID-19: Protocol for the Saudi Collaborative Multicenter Phase II Study. *JMIR Res Protoc*. 2020;9(10):e23543. Published 2020 Oct 2.
161. Chang JC. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. *Thromb J*. 2018; 16:20. Published 2018 Aug 11.
162. <https://thrombosisuk.org/Covid-19-thrombosis.php> Erişim Tarihi: 20 March 2020
163. <https://covidprotocols.org/en/protocols/09hematology> Erişim Tarihi: 14 April 2020
164. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1113]. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
165. https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/yeni_koronavirus_pandemisi_surecinde_turkiyede_covid19_asilamasi_ve_bagisiklama_hizmetlerinin_durumu.pdf Erişim Tarihi: 24 May 2021
166. Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *Lancet*. 2020;396(10263):1614-1616.
167. Calina D, Sarkar C, Arsene AL, et al. Recent advances, approaches and challenges in targeting pathways for potential COVID-19 vaccines development. *Immunol Res*. 2020;68(6):315-324.
168. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-Covid-19-candidate-vaccines> Erişim Tarihi :10 Dec 2020
169. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52(3):415-472.
170. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Renin-angiotensin-aldosterone_system.svg

- 171.**Oğuz A. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibisyonu ve kardiyovasküler koruma [Renin-angiotensin-aldosterone system inhibition and cardiovascular protection]. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2009;37 Suppl 6:4-12.
- 172.**Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 2018;98(1):505-553.
- 173.**Hampl V, Herget J, Bibová J, et al. Intrapulmonary activation of the angiotensin-converting enzyme type 2/angiotensin 1-7/G-protein-coupled Mas receptor axis attenuates pulmonary hypertension in Ren-2 transgenic rats exposed to chronic hypoxia. *Physiol Res.* 2015;64(1):25-38.
- 174.**Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circ J.* 2010;74(3):405-410.
- 175.**Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19 [published correction appears in *Cardiovasc Res.* 2021 Sep 28;117(11):2394]. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1688-1699.
- 176.**Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112-116.
- 177.**Akbulut T, Bilsel T, Uyarel H, Terzi S, Sayar N, Aydın A, Dayı Ü Ş, Çiloğlu F, Bağirtan B, Peker İ, Yeşilçimen K, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Gen Polimorfizminin Erken Koroner Arter Hastalığı Gelişimindeki Rolü Türk Kardiyoloji Derneği Arş. 2004; 32:23-27
- 178.**Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients [published correction appears in 2000 May 4;342(18):1376] [published correction appears in *N Engl J Med* 2000 Mar 9;342(10):748]. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-153.
- 179.**Nakahara K, Matsushita S, Matsuoka H, et al. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects heart weight. *Circulation.* 2000;101(2):148-151.
- 180.**Bostan C, Karcier S, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Geni Polimorfizmi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Türk Kardiyoloji Derneği Arş. 2002; 30:441-448

- 181.**Beacon TH, Su RC, Lakowski TM, Delcuve GP, Davie JR. SARS-CoV-2 multifaceted interaction with the human host. Part II: Innate immunity response, immunopathology, and epigenetics. *IUBMB Life*. 2020;72(11):2331-2354.
- 182.**Pinto BGG, Oliveira AER, Singh Y, et al. ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *J Infect Dis*. 2020;222(4):556-563.
- 183.**Fu J, Zhou B, Zhang L, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol Biol Rep*. 2020;47(6):4383-4392.
- 184.**Freitas NL, Azevedo PRG, Brandão F. A glance upon Epigenetic and COVID-19. *An Acad Bras Cienc*. 2020;92(4): e20201451. Published 2020 Dec 7.
- 185.**Choudhary S, Sreenivasulu K, Mitra P, Misra S, Sharma P. Role of Genetic Variants and Gene Expression in the Susceptibility and Severity of COVID-19. *Ann Lab Med*. 2021;41(2):129-138.
- 186.**Eren Z, Kantarcı G, Kurt T, Kantarcı Ö, Türk Popülasyonunda Miyokard İnfarktüsü Riski ile Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnsersiyon/Delesyon Gen Polimorfizminin İlişkisi *Türkiye Tıp Dergisi* 2002; 9(3): 95-101
- 187.**Hessner MJ, Dinauer DM, Kwiatkowski R, Neri B, Raife TJ. Age-dependent prevalence of vascular disease-associated polymorphisms among 2689 volunteer blood donors. *Clin Chem*. 2001;47(10):1879-1884.
- 188.**Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. The D allele of the angiotensin-converting enzyme insertion/ deletion (I/D) polymorphism is a risk factor for type 2 diabetes in a population-based Japanese sample. *Endocr J*. 2003;50(4):393-398.
- 189.**Crisan D, Carr J. Angiotensin I-converting enzyme: genotype and disease associations. *J Mol Diagn*. 2000;2(3):105-115.
- 190.**Pfeufer A, Osterziel KJ, Urata H, et al. Angiotensin-converting enzyme and heart chymase gene polymorphisms in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1996;78(3):362-364.

- 191.**Hibi K, Ishigami T, Tamura K, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension*. 1998;32(3):521-526.
- 192.**Van Dijk MA, Breuning MH, Peters DJ, Chang PC. The ACE insertion/deletion polymorphism has no influence on progression of renal function loss in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(6):836-839.
- 193.**Lee YJ, Tsai JC. ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1002-1008.
- 194.**Nakai K, Itoh C, Miura Y, et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with serum ACE concentration and increased risk for CAD in the Japanese. *Circulation*. 1994;90(5):2199-2202.
- 195.**Tokgözoğlu SL, Alikashişoğlu M, Atalar E, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the risk and extent of ischemic heart disease among Turkish patients. *Coron Artery Dis*. 1997;8(3-4):137-141.
- 196.**González Ordóñez AJ, Fernández Carreira JM, Medina Rodríguez JM, et al. Risk of venous thromboembolism associated with the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000;11(5):485-490.
- 197.**Philipp CS, Dilley A, Saidi P, et al. Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Thromb Haemost*. 1998;80(6):869-873.
- 198.**Wells PS, Rodger MA, Forgie MA, et al. The ACE D/D genotype is protective against the development of idiopathic deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2003;90(5):829-834.
- 199.**Köppel H, Renner W, Gugl A, et al. The angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism is not related to venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2004;91(1):76-79.
- 200.**Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743-1746.

- 201.**Philipp CS, Dilley A, Saidi P, et al. Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Thromb Haemost.* 1998;80(6):869-873.
- 202.**Ay C, Bencur P, Vormittag R, et al. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and serum levels of angiotensin-converting enzyme in venous thromboembolism. Data from a case control study. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):777-782.
- 203.**Ledru F, Blanchard D, Battaglia S, et al. Relation between severity of coronary artery disease, left ventricular function and myocardial infarction, and influence of the ACE I/D gene polymorphism. *Am J Cardiol.* 1998;82(2):160-165.
- 204.**Calabrese C, Annunziata A, Coppola A, et al. ACE Gene I/D Polymorphism and Acute Pulmonary Embolism in COVID19 Pneumonia: A Potential Predisposing Role. *Front Med (Lausanne).* 2021; 7:631148. Published 2021 Jan 21.
- 205.**Zheng H, Cao JJ. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Severe Lung Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Pathol.* 2020;190(10):2013-2017.
- 206.**Gemmati D, Tisato V. Genetic Hypothesis and Pharmacogenetics Side of Renin-Angiotensin-System in COVID-19. *Genes (Basel).* 2020;11(9):1044. Published 2020 Sep 3.
- 207.**Mohaghegh S, Motie P, Motamedian SR. Role of ACE2 polymorphism in COVID-19: impact of age [published online ahead of print, 2021 May 13]. *Clin Chem Lab Med.* 2021;10.1515/cclm-2020-1877.
- 208.**Jerng JS, Yu CJ, Wang HC, Chen KY, Cheng SL, Yang PC. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene affects the outcome of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006;34(4):1001-1006.
- 209.**Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):646-650.

- 210.**Adamzik M, Frey U, Sixt S, et al. ACE I/D but not AGT (-6)A/G polymorphism is a risk factor for mortality in ARDS. *Eur Respir J.* 2007;29(3):482-488.
- 211.**Yancy CW. COVID-19 and African Americans. *JAMA.* 2020;323(19):1891-1892.
- 212.**Dyer O. Covid-19: Black people and other minorities are hardest hit in US. *BMJ.* 2020;369:m1483. Published 2020 Apr 14.
- 213.**Yamamoto N, Ariumi Y, Nishida N, et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. *Gene.* 2020; 758:144944.
- 214.**Gómez J, Albaiceta GM, García-Clemente M, et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE, ACE2) gene variants and COVID-19 outcome. *Gene.* 2020; 762:145102.
- 215.**Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCBV, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS One.* 2019;14(8): e0221248. Published 2019 Aug 20.
- 216.**Arslan D E, Angiotensin Dönüştürücü Enzim Düzeyinin Akut Pulmoner Emboli Tanısını Belirlemedeki Değerinin Araştırılması Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006
- 217.**Muñoz Méndez J, Alfajeme Michavila I, Hernández Borge J, et al. Enzima conversora de la angiotensina en tromboembolia pulmonar como un marcador de lesión vascular [Angiotensin-converting enzyme in pulmonary thromboembolism as a marker of vascular lesion]. *Rev Clin Esp.* 1997;197(2):84-91.
- 218.**Moller DR. Sistemic Sarcoidosis. In: Fishman Ap (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, Mc Graw- Hill, New York 1998; 55:1068
- 219.**Pagliari P, Penna C. ACE/ACE2 Ratio: A Key Also in 2019 Coronavirus Disease (Covid-19). *Front Med (Lausanne).* 2020; 7:335. Published 2020 Jun 18.

- 220.** Nagy B Jr, Fejes Z, Szentkereszty Z, et al. A dramatic rise in serum ACE2 activity in a critically ill COVID-19 patient. *Int J Infect Dis.* 2021; 103:412-414.
- 221.** Avanoglu Guler A, Tombul N, Aysert Yıldız P, et al. The assessment of serum ACE activity in COVID-19 and its association with clinical features and severity of the disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021;81(2):160-165.
- 222.** Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T. An interaction between systolic blood pressure and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on carotid atherosclerosis. *Hypertens Res.* 2002;25(6):875-880.
- 223.** Tseng CH, Tseng CP. Lack of association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and peripheral vascular disease in type 2 diabetic patients in Taiwan. *Circ J.* 2002;66(11):1014-1018.
- 224.** Dahan S, Segal G, Katz I, et al. Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. *Isr Med Assoc J.* 2020;22(8):494-500.
- 225.** Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):1031]. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943.
- 226.** Şahin, Levent, and G. Ü. R. Ali. "The relationship between procalcitonin, D-dimer, ferritin, troponin and lactate levels with COVID-19." *Acta Medica Alanya* 5.1: 30-35.
- 227.** Xia X, Wen M, Zhan S, He J, Chen W. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2020;40(3):333-336.
- 228.** Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1): e6-e12.
- 229.** Allahverdiyev S, et al. "The neutrophil to lymphocyte ratio and in-hospital all-cause mortality in patients with COVID-19." *European Journal of Therapeutics* 26.3 (2020): 251.
- 230.** Suastika N K W and Ketut S, Diagnostic Value of Neutrophil To Lymphocyte Ratio For Assessing The Disease Severity In Covid-19 Patients. *Eastern Journal of Medicine* 26.2 (2021): 199-203.