



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

**COVID-19 PNÖMONİSİ VE ŞİDDETİNİ BELİRLEMEDE  
MR-PROADRENOMEDULLİN'İN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sacit AKDENİZ**

**MAYIS-2021**



**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİMDALI**

**COVID-19 PNÖMONİSİ VE ŞİDDETİNİ BELİRLEMEDE**  
**MR-PROADRENOMEDULLİN'İN ROLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Sacit AKDENİZ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ**

**MAYIS-2021**

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 30.4.2020 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

25.05.2021

Dr. Sacit AKDENİZ

İmza

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, duygu ve düşüncelerimi sonsuz bir sabır ve anlayışla dinleyen, bana güncel bilgi ve gelişmelere ulaşabilme olanağı sağlayan, huzur ve saygı ortamı içinde eğitimimi sürdürebilme imkanı veren değerli hocam Prof. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ'e,

Her zaman her konuda desteklerini esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Murat YÜCEL'e, Doç. Dr. Onur KARAKAYALI'ya, Dr. Öğretim Üyesi Dr.Murat ÖZSARAÇ'a ve Doç. Dr. Aziz ÖĞÜTLÜ'ye,

Acil servisin yükünü beraber omuzladığım her birini tanımaktan ayrı ayrı çok mutlu olduğum ve sayısız anılar biriktirdiğim, onlardan öğrendiğim değeri ölçülemeyecek tüm bilgi ve bana kazandırdıkları tecrübeler için Sakarya Acil Tıp Kliniği uzman hekim ve asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini hayatım boyunca hissettiğim, eğitim öğretim sürecimdeki en büyük yardımı sağlayan annem Türkan ve babam Sait AKDENİZ'e, asistanlık süreci boyunca yanımda olan, dertlerime, sevinçlerime ve tüm ömrüme ortak olan biricik eşim İrem Nur AKDENİZ'e teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMA.....	V
ŞEKİLLER.....	VI
TABLolar.....	VII
RESİMLER.....	VIII
ÖZET.....	IX
SUMMARY.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. COVID-19.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Patofizyoloji.....	6
2.1.3. Klinik Özellikleri.....	8
2.1.4. Tanı.....	12
2.1.5. Tedavi.....	17
2.1.6. Takip ve Taburculuk.....	20
2.2. ADRENOMEDÜLLİN.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Çalışma dizaynı.....	25
3.2. Dahil Edilme Kriterleri.....	25
3.3. Dışlama Kriterleri.....	25
3.4. Hasta Seçimi ve Veri Girişi.....	26
3.5. Laboratuvar Analizleri.....	26

3.6. İstatiksel Analizler.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	51
KAYNAKLAR.....	53
EKLER (FORM 1).....	77



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABY</b>	: Akut Böbrek Yetmezliği
<b>ACE</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>ACE2</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
<b>ADM</b>	: Adrenomedüllin
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>ARDS</b>	: Akut Solunum Yetmezliği Sendromu
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CK</b>	: Kreatin Kinaz
<b>Covid-19</b>	: Koronavirüs Hastalığı 2019
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>ESR</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrojenaz
<b>MERS-CoV</b>	: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
<b>MR-proADM</b>	: Mid Regional Pro-Adrenomedullin
<b>ProADM</b>	: Pro-Adrenomedullin
<b>RT-PCR</b>	: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>SARS-CoV</b>	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü
<b>SARS-CoV-2</b>	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktör



## ŞEKİLLER

Şekil 1. Olası Vaka Yönetim Algoritması.....14



## TABLolar

<b>Tablo 1.</b> Hastaların Yaş ve Cinsiyet Yönünden Dağılımları.....	28
<b>Tablo 2.</b> Başvuru Şikayetlerinin Sayısal Dağılımı.....	28
<b>Tablo 3.</b> Ek Hastalıkların Dağılımı.....	29
<b>Tablo 4.</b> Vital Bulguların Dağılımı.....	29
<b>Tablo 5.</b> Laboratuvar Değerleri.....	30
<b>Tablo 6.</b> Risk Sınıflamaları Dağılımı.....	30
<b>Tablo 7.</b> Klinik Sonlanım Sayısal Verileri.....	31
<b>Tablo 8.</b> PCR Sonucuna Göre Yaş ve Cinsiyetin Sayısal Verileri.....	31
<b>Tablo 9.</b> PCR Sonucuna Göre Şikayetlerin Dağılımı.....	32
<b>Tablo 10.</b> PCR Sonucuna Göre Ek Hastalık Verileri.....	32
<b>Tablo 11.</b> PCR Sonucuna Göre Vital Bulgular.....	33
<b>Tablo 12.</b> PCR Sonucuna Göre Laboratuvar Değerleri.....	34
<b>Tablo 13.</b> PCR Sonucuna Göre Risk Skorlaması.....	34
<b>Tablo 14.</b> PCR Sonucuna Göre Klinik Sonlanım Verileri.....	35
<b>Tablo 15.</b> BT Bulgularına Göre Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı.....	35
<b>Tablo 16.</b> BT Sonucuna Göre Başvuru Şikayetleri Ve Ek Hastalık Verileri.....	36
<b>Tablo 17.</b> BT Sonucuna Göre Vital Bulgular.....	37
<b>Tablo 18.</b> BT Sonucuna Göre Laboratuvar Değerleri.....	38
<b>Tablo 19.</b> BT Sonucuna Göre Risk Skorlamaları.....	38
<b>Tablo 20.</b> BT Sonucuna Göre Klinik Sonlanım Verileri.....	39
<b>Tablo 21.</b> Dört Gruba Göre Yaş Ve Başvuru Şikayetleri.....	40
<b>Tablo 22.</b> Dört Gruba Göre Vital Bulgular.....	40
<b>Tablo 23.</b> Dört Gruba Göre Laboratuvar Sonuçları.....	41
<b>Tablo 24.</b> Dört Grup Klinik Skorlamaları.....	42
<b>Tablo 25.</b> Mr-proADM'nin Şiddet ve Klinik Sonlanım Değerleri.....	42

## RESİMLER

**Resim 1.** Covid-19 Akciğer Grafisi Görüntüsü.....16

**Resim 2.** Covid-19 Göğüs Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü.....17



## ÖZET

**Giriş-Amaç:** Bu çalışmada Covid-19 hastalarında MR-proADM'nin tanısal süreçlere katkısı ve hastalığın şiddetini ortaya koymadaki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Prospektif, paralel grup çalışması olarak Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nde 18 yaşından büyük, şiddetli immün yetmezlik durumu, pulmoner apse ve aspirasyon pnömonisi, gebe ya da yeni doğum yapmış, son bir ay içerisinde ameliyat öyküsü, travma öyküsü olmayan ve Covid-19 semptomları ile başvuran hastalar üzerinde RT-PCR ve göğüs BT sonuçlarına göre dört grup (Grup-1: RT-PCR negatif, göğüs BT negatif (n=20), Grup-2: RT-PCR pozitif, göğüs BT negatif (n=20), Grup-3 RT-PCR negatif, göğüs BT pozitif (n=20), Grup-4: RT-PCR pozitif, göğüs BT pozitif (n=28)) oluşturularak yapılmıştır. Hastalara ait; demografik veriler, klinik özellikler, vital bulgular, laboratuvar değerleri, görüntüleme yöntemleri, CURB65 Skoru, PSI Skoru ve RT-PCR sonuçları IBM SPSS 21 yazılımı ile analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 53,30 (min:18, max:90) ve % 60,2'si kadındı. Hastaların hastaneye ilk başvuru anındaki şikayetleri değerlendirildiğinde kırgınlığın % 58 oranı ile en sık yakınma olduğu ve en sık eşlik eden komorbiditenin HT (% 38,6) olduğu tespit edildi. RT-PCR sonucu göz önüne alındığında; RT-PCR sonucu pozitif olan grupta negatif olan gruba göre WBC sayısında anlamlı derecede düşüklük görülmesine rağmen diğer laboratuvar değerlerinde anlamlı sonuç görülmedi. Göğüs BT sonuçlarına göre ise; Göğüs BT pozitif olan grupta WBC sayısında anlamlı düşüklük görülürken CRP, Ferritin ve D-Dimer sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğin olduğu tespit edildi. RT-PCR pozitifliği ve göğüs BT pozitifliği hastaneye yatış, RT-PCR negatifliği ve göğüs BT negatifliği taburculuk açısından istatistiksel olarak anlamlıdır. Mr-proADM değerlerinde RT-PCR ve göğüs BT bulgularında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Ancak PSI skoruna göre Mr-proADM değerlerinde yüksek riskli grup ve düşük riskli grup arasında anlamlı fark saptandı (p:0,008).

**Sonuç:** Mr-proADM seviyelerinin Covid-19'da tanısal yaklaşım için uygun olmamasına karşın hastalık ciddiyetini değerlendirme açısından acil serviste kullanılabilir. Ancak bu veriyi destekleyecek daha geniş serileri içeren ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Acil servis, Covid-19, Mr-proADM, pnömoni, şiddet, tanı



## SUMMARY

### **The Role of Mr-Proadrenomedullin in Diagnosis and Determining the Severity of Covid-19 Pneumonia**

**Introduction-Aim:** In this study, it was aimed to evaluate the contribution of MR proADM to diagnostic processes and its effectiveness in revealing the severity of the disease in Covid-19 patients.

**Materials and Methods:** As a prospective, parallel group study, in Sakarya Training and Research Hospital Emergency Service, over 18 years of age, without severe immunodeficiency, without pulmonary abscess and aspiration pneumonia, not pregnant, no history of surgery in the last month, without a history of trauma and patients presenting with Covid-19 symptoms were divided into four groups according to RT-PCR and chest CT results. (Group-1: RT-PCR negative, chest CT negative (n=20), Group-2: RT-PCR positive, chest CT negative (n=20), Group-3 RT-PCR negative, chest CT positive (n=20), Group-4: RT-PCR positive, chest CT positive (n=28)) Demographic data, clinical features, vital signs, laboratory values, imaging methods, CURB65 Score, PSI Score and RT-PCR results of the patients were analyzed with IBM SPSS 21 software.

**Results:** The mean age of the patients participating in the study was 53.30 (min:18, max:90) and 60.2% were women. When the complaints of the patients at the time of first admission to the hospital were evaluated, it was determined that malaise was the most common complaint with a rate of 58% and the most common comorbidity was HT (38.6%). Considering the RT-PCR result; although the WBC count was significantly lower in the group with positive RT-PCR results compared to the group with negative results, no significant results were observed in other laboratory values. According to chest CT results; while there was a significant decrease in WBC count in the group with positive chest CT, a statistically significant increase was found in CRP, Ferritin and D-Dimer results. RT-PCR positivity and chest CT positivity are statistically significant in terms of hospitalization, RT-PCR negativity and chest CT

negativity are statistically significant in terms of discharge. There was no significant difference between the groups in Mr-proADM values, RT-PCR and chest CT findings. However, a significant difference was found between the high-risk group and the low-risk group in Mr-proADM values according to the PSI score (p:0.008).

**Conclusion:** Although Mr-proADM levels are not suitable for the diagnostic approach in Covid-19, it can be used in the emergency room to evaluate the severity of the disease. However, additional studies with larger series are needed to support this data.

**Keywords:** Emergency department, Covid-19, Mr-proADM, pneumonia, severity, diagnosis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da, Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaletinin Wuhan kentinde, viral pnömoni kliniği sergileyen ve nedeni bilinmeyen bir dizi pnömoni vakası ortaya çıkmıştır. Nedensel ajan geçici olarak 2019-nCoV olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmış ve daha sonra şiddetli akut solunum yetmezliği koronavirüsü (SARS-CoV) türünün başka bir üyesi olduğu rapor edilmiştir. Bu virüse, SARS-CoV ile yakın genetik ilişkisine dayanarak yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) ve insanlarda neden olduğu hastalığa ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "koronavirüs hastalığı 2019" kısaca Covid-19 adı verilmiştir (Huang C et al. 2020, Zhu N et al. 2020, Masters PS 2006, Gorbalenya AE et al. 2020, [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2)).

Covid-19 hastalarında en sık görülen şikâyetler başlangıç aşamasında ateş, kuru öksürük ve nefes darlığıdır. Bu şikâyetlere ek olarak baş ağrısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, balgam, bulantı, kusma, iştahsızlık ve ishal görülebilir (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>, Huang C et al. 2020). Hastalığın sonraki aşamalarında ise akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), kardiyak hasara bağlı bulgular, organ yetmezlik tabloları ve sepsis kliniği karşımıza çıkabilir. Hatta ortaya çıkan bu ciddi komplikasyonlar nedeniyle ölümler gerçekleşebilir (Huang C et al. 2020).

Tanısal yaklaşımda Covid-19 semptomlarından herhangi birini gösterme, etkilenen ülkelerden herhangi birine seyahat veya enfekte kişilerle temas öyküsünün olması olası (şüpheli) vaka olarak kabul edilmektedir (Cascella M et al. 2020). Spesifik olmamalarına karşın tanıyı desteklemesi bakımından olası vakalardan; hemogram



(lökosit, lenfosit, trombosit), biyokimyasal analizler (Ferritin düzeyi, troponinler, böbrek fonksiyon testleri), serolojik testler (D-Dimer, C-reaktif protein (CRP), Prokalsitonin) ve kan gazı analizi (laktat) istenmesi önerilmektedir (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/testing.html>). İlave olarak istenebilecek diğer bir tetkik de göğüs bilgisayarlı tomografisidir (BT). Göğüs BT uygulaması nispeten kolay ve Covid-19 pnömonisi için hızlı bir tanı aracıdır (Chung M et al. 2020). Spesifik tanı için ise; solunum örneklerinde (boğaz sürüntüsü / nazofaringeal sürüntü / balgam / endotrakeal aspiratlar ve bronkoalveoler lavaj) moleküler testlerin yapılarak SARS-CoV-2 varlığının ortaya konması gerekmektedir (Jin YH et al. 2020).

Adrenomedullin (ADM), kardiyovasküler, renal, pulmoner, serebrovasküler ve endokrin dokulardaki endotel hücreleri tarafından üretilir. Adrenomedullin vazodilatör, natriüretik, diüretik, antioksidatif, antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve metabolik etkiler dâhil olmak üzere çok çeşitli etkileri olan bir polipeptittir (Jougasaki and Burnett 2000, Sugo S et al. 1994, Isumi Y et al. 1998, Kitamura K et al. 1994, Temmesfeld-Wollbruck B et al. 2007, Elsasser and Kahl 2002, Allaker RP et al. 2006, Smith JG et al. 2009, Samson WK 1999). Adrenomedullin'den 1:1 oranında türetilen Mid regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) değerleri, daha az stabil olan ADM'nin etkilerini doğrudan yansıtır ve son zamanlarda klinik uygulamada bakteriyel enfeksiyonlu hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanabileceği rapor edilmiştir. (Morgenthaler NG et al. 2005). Buna karşın viral enfeksiyonlarda ne tür bir yararının olduğuna ilişkin sınırlı sayıda çalışma vardır. Covid-19 nedeni ile yoğun bakımda yatan hastalarda yapılmış bir çalışmada MR-proADM düzeylerindeki yüksekliğin mortalite artışı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Montrucchio G et al. 2021). Ancak hastaların ilk başvuru anlarındaki MR-proADM düzeyleri ile Covid-19 pnömonisi ve şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamaktadır.

Bu çalışmada acil servise Covid-19 semptomları ile başvuran hastalarda MR-proADM'nin tanısal süreçlere katkısı ve hastalığın şiddetini ortaya koymadaki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 COVID-19

#### 2.1.1 Epidemiyoloji

26 Aralık 2019'da, Entegre Geleneksel Çin ve Batı Tıbbı Hubei Hastanesinden Dr. Ji-xian ZHANG, etiyojisi bilinmeyen pnömonili yaşlı bir çift tespit etmiş ve ardından ertesi gün benzer kliniklere sahip, çoğunun Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'nda bulunduğu beş hasta daha ortaya çıkmıştır (Li Q et al. 2020). Wuhan'da ilk Covid-19 klinik vakalarının ortaya çıkmasından sonraki üç ay içinde salgın hızla 143 ülkeyi kapsayacak şekilde yayılmış ve DSÖ Covid-19 durumunu 11 Mart 2020'de bir pandemi olarak ilan etmiştir (Bedford J et al. 2020).

Eski bir viral tehdit olan “koronavirüs” ile ilişkili yeni bir pandeminin ortaya çıkması, dünyanın böylesine büyük bir pandemi ile başa çıkma konusundaki savunmasızlığını bir kez daha ortaya koymaktadır. SARS-CoV ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) salgınından sonra Covid-19, önceki salgınlar arasında en ölümcül olduğu kanıtlanan üçüncü büyük koronavirüs salgınıdır (Van Der Hoek L et al. 2004, Cui J et al. 2019).

Latince'de korona terimi taç anlamına gelir ve bu virüslere, elektron mikroskobu görüntüsünde “taç benzeri bir yapıya” benzeyen sivri uçlu kılıfın varlığı nedeniyle bu ad verilmiştir (Lai and Cavanagh 1997). Koronavirüsler, omurgalıları enfekte eden zarflı, pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Koronavirüsler, enfeksiyöz bronşit virüsünün tavuklarda yüksek bulaşıcılığı olan bir solunum hastalığı salgınının nedeni olarak tanımlandığı 1930'lardan beri bilinmektedir. Daha sonra, koronavirüsler 1940'larda farelerde ve domuzlarda daha sonrada insanlarda tespit edilmiştir (Masters PS 2006, Beaudette and Hudson 1937, Schalk and Hawn 1931, McIntosh K

1974, Hamre and Procknow 1966, McIntosh K et al. 1967, Tyrrell and Bynoe 1965, Tyrrell and Bynoe 1966). Koronavirüsün 1960'lardan beri insanlarda enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir; ancak bu virüsün ölümcül salgınlara neden olma potansiyeli yalnızca son 20 yılda ön plana çıkmıştır. Covid-19, tüm dünyanın sosyoekonomik dengesini önemli ölçüde bozan koronavirüsle ilgili son 20 yıl içinde ortaya çıkan üçüncü büyük solunum yolu hastalığı salgınıdır (Khan M et. Al 2021).

SARS-CoV-2, Nidovirales takımına ait olan Coronaviridae ailesine aittir. Aile, Coronavirinae ve Torovirinae olmak üzere iki alt aileden oluşur. Coronavirinae dört cinse ayrılır: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus. Betacoronavirusün alt türleri, Embecovirus (soy A), Sarbecovirus (soy B), Merbecovirus (soy C) ve Nobecovirus (soy D) olarak bilinir. SARS-CoV-2, Betacoronavirus cinsine ve Sarbecovirus alt cinsine aittir (Fehr AR et al. 2015).

Yedi insan koronavirüs suşu karakterize edilmiştir; bunlardan dördü üst solunum yolunu enfekte ettiği ve hafif semptomlara neden olduğu bilinirken, diğer üçü (SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2) alt solunum yollarının ciddi hastalığına neden olan özellikleri ile bilinir (Lu G et al. 2015). Bunlar arasında, yarasalardan kaynaklanan SARS-CoV, 2002 yılında Çin'in Guangdong kentinde ortaya çıkmış ve yaklaşık % 10 vaka ölüm oranıyla sonuçlanırken, tek hörgüçlü develerden kaynaklanan MERS-CoV ilk olarak Haziran 2012'de Suudi Arabistan'da bildirilmiştir, daha sonra 27 ülkede toplam 2494 kişiye bulaşmış ve yaklaşık % 34,4'lük bir ölüm oranı ile sonuçlanmıştır. Son SARS-CoV-2 salgınının, Çin'in Wuhan kentindeki insanlara yayılmadan önce enfeksiyonun muhtemelen bir hayvan rezervuarından kaynaklandığı bildirilmiştir (Zhong NS et al. 2003, Haagmans BL et al. 2013, Li Q et al. 2020). SARS-CoV-2'nin bulaşıcı kaynakları, enfekte hayvan konaklar ve diğer insanlardır. Yarasalar, SARS-CoV-2'nin en olası ilk konakçısı olarak kabul edilirken, pangolinler ara konakçılar olabilir. Benzer şekilde hem semptomatik hem de asemptomatik hastaların bulaşıcı olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, virüsün yayılmasının ne kadar sürdüğü ve hastalığın doğal seyri sırasında bulaşıcılığın nasıl değiştiği açık değildir (Chen N et al. 2020). Genel olarak, insan koronavirüsünün yaklaşık dört günlük bir kuluçka süresi vardır (2-4 gün). SARS-

CoV için hesaplanan inkübasyon süresi 4-6 gündür. SARS-CoV-2'nin kuluçka süresinin ise 3-6 gün, maksimum 14 gün olduğu belirlenmiştir (Lessler J et al. 2009, Meltzer MI 2004, Chan JF et al. 2020, Chen N et al. 2020, Jin YH et al. 2020).

SARS-CoV-2 aktarımının kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olsa da virüsün hastalardan veya asemptomatik taşıyıcılardan insandan insana bulaşması iki yolla gerçekleşmektedir. İlki, enfekte bir kişinin solunum salgılarının doğrudan yakın temas yoluyla ağız, göz, burun veya hava yollarına girebileceği mesafede (< 2 metre) olması ile gerçekleşir. İkinci yol, solunum salgılarıyla kontamine olmuş bir nesneye veya yüzeye dokunup ardından kendi ağzına, gözüne veya burnuna dokunarak dolaylı şekildedir ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200315-sitrep-55-covid-19.pdf?sfvrsn=33daa5cb\\_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200315-sitrep-55-covid-19.pdf?sfvrsn=33daa5cb_8))

Erken veriler, yaşlıların, Diyabetes Mellitus (DM), kronik akciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar gibi alta yatan sağlık sorunları olanların daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (CDC COVID-19 Response Team Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019). Ek rahatsızlıkları olan birçok hasta, hipertansiyon (HT) için anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine etki eden günlük ilaçlar da kullanır. Bu sistem, Covid-19 enfeksiyonunda ve virüsün konakçı hücrelere bağlanma kabiliyetinde rol oynayarak düzensiz konakçı hücre yanıtlarına neden olarak daha kötü sonuçlar ortaya çıkarır (Verdecchia P et al. 2020).

Covid-19, kendi kendini sınırlayan bir bulaşıcı hastalık türü olarak kabul edilmiştir ve hafif semptomları olan çoğu vaka 1-2 hafta içinde iyileşebilir. Covid-19 beş farklı sonuca neden olabilir: asemptomatik olan enfekte kişiler (% 1,2); hafif ila orta vakalar (% 80,9); şiddetli vakalar (% 13,8); kritik durumdaki vakalar (% 4,7); ve ölüm (bildirilen tüm vakalarda % 2,3) (Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team 2020). Covid-19 hafif ila şiddetli hastalığa neden olabilirken, şiddetli enfeksiyon ARDS, sepsis, septik şoka ve hatta ölüme yol

açabilir. Covid-19'un klinik yönetimi için DSÖ tarafından önerilen yönetim süreçleri şunlardan oluşur:

- **Tarama ve triyaj:** Covid-19 ile bağlantılı ARDS olan hastaların erken tanınması
- **Uygun enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerinin derhal uygulanması**
- **Laboratuvar teşhisi için örneklerin toplanması**
- **Hafif Covid-19 yönetimi:** Semptomatik tedavi ve izleme
- **Şiddetli Covid-19'un yönetimi:** Oksijen tedavisi ve izleme
- **Şiddetli Covid-19'un yönetimi:** Koenfeksiyonların tedavisi
- **Kritik hastalık ve Covid-19 yönetimi:** ARDS
- **Kritik hastalık ve Covid-19 yönetimi:** Komplikasyonların önlenmesi
- **Kritik hastalık ve Covid-19 yönetimi:** Septik şok
- **Covid-19 için yardımcı terapiler:** Kortikosteroidler
- **Covid-19 hamile kadınların bakımı**
- **Covid-19'lu bebeklerin ve annelerin bakımı**
- **Covid-19'lu yaşlı kişilerin bakımı**
- **Klinik araştırma ve spesifik anti-Covid-19 tedavileri**  
([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinicalmanagement-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinicalmanagement-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_2)).

### 2.1.2 Patofizyoloji

Covid-19'un patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak SARS-CoV'u bir dereceye kadar taklit edebildiği bilinmektedir (Razzaque and Taguchi 2003). COVID-19'un patofizyolojisini anlamak, hastaları nasıl iyileştireceğimiz ve mevcut pandeminin üstesinden nasıl gelebileceğimizi belirlemek açısından son derece önemlidir (Zou X et al. 2020).

Covid-19 çoğunlukla damlacık yolu ile üst ve alt solunum yolundaki hücreleri, özellikle nazal kirpiksi hücreleri ve alveolar epitel hücrelerini doğrudan enfekte etmek sureti ile bulaşır (Zou X et al. 2020, Li MY et al. 2020, Chan JFW et al. 2020, Chen Y et al. 2020, Wrapp D et al. 2020). Virüsün konakçı hücreye giriş ve replikasyon için temel olarak ihtiyaç duyduğu şey, RNA-sekansıyla teyit edildiği

üzere akciğerin alveolar epitel hücrelerinde yüksek oranda bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüdür (Zou X et al. 2020) (Schoeman and Fielding 2019, Harapan H et al. 2019).

ACE2 reseptörleri, esas olarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili akciğer, kalp, böbrek ve bağırsakta eksprese edilen tip I membran proteindir (Zhou P et al. 2020; Li W et al. 2003; Donoghue M et al. 2000). İlave olarak ince bağırsak, tiroid, testis ve adipoz doku gibi çeşitli insan dokularında da eksprese edilir, bu da virüsün viremi ortaya çıktığında diğer organ sistemlerindeki hücreleri doğrudan enfekte edebileceğini gösterir (Zou X et al. 2020, Li MY et al. 2020, Chan JFW et al. 2020, Chen Y et al. 2020, Wrapp D et al. 2020).

Covid-19 sürecinde en fazla etkilenen organlar akciğerler olmaktadır. Virüs, ACE2'ye bağlanmak ve konakçı hücreye girmek için spike adı verilen bir yüzey glikoproteini kullanır (Tang YW et al. 2020, Huang YC et al. 2020, Wang D et al. 2020).

Virüs, enfeksiyonun ilk günlerinde sitotoksik olabilir. Covid-19 ile enfekte olmuş hastaların biyopsi veya otopsi çalışmalarında, pulmoner patoloji, hiyalin membranlarının oluşumu ile yaygın alveolar hasar, mononükleer hücreler / makrofajlar tarafından hava boşluklarının infiltrasyonu ve yaygın alveolar duvar hasarı görülmüştür. Covid-19 hastalarının akciğerlerinde ayrıca hücre içi virüs ve bozulmuş hücre zarlarının varlığıyla ilişkili ciddi endotelial hasar vardır (Xu Z et al. 2020, Zhu N et al. 2020, Ackermann M et al. 2020). Akciğerler ayrıca şiddetli endotelial hasarın yanı sıra mikroanjiyopati yaygın trombozdan oluşan ayırt edici vasküler özellikler de gösterir. (Huang C et al. 2020, Guan WJ et al. 2020, Chan JF et al. 2020, Xu Z et al. 2020, Zhu N et al. 2020, Ackermann M et al. 2020).

Enfeksiyonun ARDS'ye ilerlemesi, sitokinler ve kemokinler adı verilen proinflamatuvar araçların veya proteinlerin artışı ile ilişkilidir. Ağır vakalarda hastalar, lenfopeni ve interstisyel pnömoni yaşayabilir. Covid-19 enfeksiyonları ile ilişkili başlıca sitokinler arasında; lenfokinler, interlökinler (IL), monokinler,

interferonlar (IFN), tümör nekroz faktörü (TNF)  $\alpha$  ve  $\beta$  bulunur (Shah B et al. 2020, Iwasaki and Yang 2020, Zhong J et al. 2020, Razzaque and Taguchi 2003).

Covid-19 sırasında, hastalar öncelikle makrofajların (monokinler), monositlerin ve nötrofillerin hiperaktivasyonu ile IL-6 ve CRP'nin artışına neden olan kontrolsüz bir bağışıklık tepkisi oluşur. Viral enfeksiyonlarda, adaptif bağışıklık tepkisi esas olarak virüse özgü T hücreleri (hücre aracılı bağışıklık) ve B lenfositleri (humoral bağışıklık) tarafından kontrol edilir. Yardımcı T lenfositler, enflamatuvar cevabın şiddetlenmesine katkıda bulunurken, B lenfositler enfeksiyonu nötralize etmek için spesifik dolaşımdaki antikorları üretirler (Fung and Liu 2019, Yuki K et al. 2020).

Covid-19 sürecinde ortaya çıkan sitokin salınımına bağlı tabloya sitokin fırtınası adı verilir. Sonrasında ise; ARDS, solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği ve nihayetinde ölüm meydana gelebilir (Shah B et al. 2020, Iwasaki and Yang 2020, Zhong J et al. 2020, Razzaque and Taguchi 2003).

İlave olarak Covid-19'da koagülopati karşımıza çıkabilir. Bu durumdan endotel disfonksiyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınması dahil olmak üzere çeşitli patojenik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Enfeksiyonun neden olduğu endotel disfonksiyonu, aşırı trombin oluşumunu aktive etmekte ve fibrinolizi inhibe ederek pıhtılaşmada artışa neden olmaktadır (Huang C et al. 2020, Guan WJ et al. 2020, Chan JF et al. 2020, Xu Z et al. 2020, Zhu N et al. 2020, Ackermann M et al. 2020).

Etkilenen diğer organlara bakıldığında ise; karaciğerde orta derecede mikrovasküler steatoz, hafif lobüller ve portal aktivite artışı olduğu biyopsi örnekleri ile ortaya konmuştur. Ancak, bu durumun ilaç kullanımına bağlı olabileceğinden de bahsedilmektedir. Bir diğer etkilenen organ ise kalptir. Kalp dokusunda sadece birkaç interstisyel mononükleer enflamatuvar infiltratın gözlenmiş olması Covid-19'un kalbi doğrudan etkileyip etkilemediği konusunda bir belirsizlik ortaya çıkarmıştır (Xu Z et al. 2020).

### **2.1.3. Klinik Özellikleri**

Covid-19 klinik olarak asemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik olmak üzere beş alt başlıkta ele alınır. Bunlar;

- **Asemptomatik hastalar:** Klinik semptom göstermezler ancak test sonuçları pozitifdir.
- **Hafif hastalar:** Akut solunum yolu enfeksiyonu semptomları ve sindirim sistemi komplikasyonları ön plandadır.
- **Orta dereceli hastalarda:** Hipoksemi olmaksızın göğüs BT taramasında pnömonik lezyonlar vardır.
- **Şiddetli vakalar:** Hipoksemi ile birlikte göğüs BT taramasında pnömonik lezyonlar vardır.
- **Kritik hastalar:** ARDS ile birlikte şok, ensefalopati, miyokardiyal hasar, pıhtılaşma disfonksiyonu, kalp yetmezliği veya akut böbrek yetmezliği (ABY) vardır (Yuki K et al. 2020).

Covid-19, birincil olarak akut solunum yolu enfeksiyon hastalığı olarak kendini gösterir (Guan WJ et al. 2020, Wang D et al. 2020, Zhou F et al. 2020). Covid-19'un en yaygın görülen semptomları arasında ateş, yorgunluk, kuru öksürük ve nefes darlığı bulunur. Belirtiler genellikle 2-14 gün arasında ortaya çıkar. Bazı durumlarda Covid-19 hastalarında pnömoni, ARDS, ABY, çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüm meydana gelebilir (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>, Tang X et al. 2020, Hassan SA et al. 2020). ARDS genellikle hastalığın başlangıcından sonraki 8 ila 12. günlerde karşımıza çıkar (Wang D et al. 2020, Zhou F et al. 2020).

Covid-19'un bu yaygın görülen semptomlarına ilave olarak hastalarda koku ve tat alma bozuklukları, nörolojik, mide-bağırsak, kalp, böbrek, hepatik, oküler, kutanöz ve hematolojik belirtiler dahil olmak üzere birçok ekstra semptom görülebilir. Bazen bu ekstra semptomlar Covid-19'daki ilk veya tek semptom dahi olabilir (Lai CC et al. 2020). Konfüzyon, göğüs ağrısı, bulantı ve kusma da Covid-19 semptomları olarak değerlendirilir. Diğer semptomlar arasında boğaz ağrısı, hapşırma, burun tıkanıklığı, balgam üretimi, dispepsi, ciltte kızarıklık, el veya ayak parmaklarında renk değişikliği ve viral konjunktivit bulunabilir (Chen N et al. 2020, Cascella M et al. 2020)



Koku alma ve tat alma bozukluklarının viral enfeksiyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir ve bu durum Covid-19 için bir istisna değildir. Covid-19 ile koku alma ve tat alma bozuklukları arasındaki ilişki, ACE2 reseptörünün oral mukozanın epitel hücrelerinde geniş çapta bulunması ile izah edilmektedir (Giacomelli et al. 2020, Lechien et al. 2020).

Benzer şekilde sinir sistemi ve iskelet kasındaki ACE2 reseptörlerinin varlığının gösterilmiş olması, Covid-19 ile ilişkili nöromüsküler hasarın ortaya çıkmasında da bu mekanizmanın etkili olduğunu düşündürmektedir. ACE2 dışında, Covid-19 ile ilişkili sinir sistemi hasarı, doğrudan enfeksiyona bağlı yaralanma, hipoksik hasar ve bağışıklık yanıtlarından da kaynaklanabilir. Baş dönmesi ve baş ağrısı en sık bildirilen santral sinir sistemi semptomları iken, tat ve koku bozuklukları ise en sık görülen periferik sinir sistemi semptomlarıdır. Hastaların < % 10'unda bilinç bozukluğu, akut serebrovasküler hastalık, ataksi, nöbetler ve görme bozukluğu bildirilmiştir. Hastaneye başvuru sonrası 8-10 günlük bir süre içinde gelişen inme ve bilinç bozukluğu dışında, nörolojik belirtilerin çoğu, hastaneye yatış sonrası ilk 1-2 günlük bir dönemde gelişir (Wu et al. 2020, Mao et al. 2020, Moriguchi et al. 2020, Ye et al. 2020, Toscano et al. 2020). Covid-19'daki nörolojik tutulumu belirlemek için beyin BT ve elektromiyografi yararlı olabilir (Lai CC et al. 2020).

Covid-19 ayrıca gastrointestinal organları da etkiler: olası patojenik mekanizma yine ACE2 reseptörlerinden bahsedilmekte olup bu reseptörler mide, duodenal ve rektal epitelin glandüler hücrelerinde ve ince bağırsağın endotel hücreleri ve enterositlerinde bol miktarda eksprese edilir. (Zhang et al. 2020, Lin et al. 2020, Cheung et al. 2020, Ling et al. 2020). Hem SARS-CoV hem de MERS-CoV durumunda dışkı atılımı ile virüsün yayılması gerçeği göz önüne alındığında, SARS-CoV-2'nin de bu yoldan iletilmesi mümkün olabilir. Nitekim Covid-19'dan muzdarip hastaların gastrointestinal semptomlara sahip olduğu ve bazı hastaların dışkısında enfeksiyöz virüs veya viral RNA varlığına sahip olduğu bildirilmiştir. Bu, fekal oral iletimin aynı zamanda Covid-19 için bir bulaşma yolu olabileceğini de düşündürmektedir (Yeo C et al. 2020).

Literatüre bakıldığında Covid-19 ile ilişkili kardiyak komplikasyonlara dair çok sayıda yayın ile karşılaşılmaktadır. Ancak Covid-19'un kalbi hangi mekanizmalar ile etkilediği ise net olarak ortaya konmuş değildir ve ortaya atılan iddialar ise oldukça karmaşık görünmektedir. Olası mekanizmalar arasında şu ana kadar; doğrudan viral hasar, hipoksemi, hipoperfüzyonla birlikte stabil olmayan hemodinamik durum, artmış sistemik inflamasyon, artmış endojen katekolamin üretimi ve ilaç toksisitesi rapor edilmiştir. Tüm bunların bir sonucu olarak Covid-19; göğüs ağrısı, aritmik komplikasyonlar ve akut kardiyak hasar gibi nedenlerle karşımıza çıkabilir ve bu durum artan morbidite ve mortalite ile de ilişkilidir (Huang C et al. 2020, Zhou F et al. 2020, Hu H et al. 2020, İnciardi RM et al. 2020, Guo T et al. 2020, Kochi AN et al. 2020, Bansal M 2020, Gu J et al. 2020, Tang A et al. 2020). Troponin, elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyogram testleri, Covid-19 hastalarında kardiyak tutulumun belirlenmesine yardımcı olabilir (Lai CC et al. 2020).

Covid-19'un etkilediği organlar arasında böbreklerde yer alır. Böbreklerde ortaya çıkan akut hasardan sitokinler, hipoksi, sıvı-elektrolit dengesizliği, hipoperfüzyon, rabdomiyolizle ilişkili tübüler toksisite ve endotoksin gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır (Baig et al. 2020).

Karaciğer Covid-19'un etkilediği diğer bir organdır ve genellikle karşımıza yetmezlik tablosu ile çıkmaktadır. Karaciğer yetmezliği Covid-19 ile ilişkili en yaygın görülen komplikasyonlar arasında yer alır. Bu durumun karaciğer hücrelerinin virüs ile doğrudan enfekte olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Covid-19 hastalarında ortaya çıkan karaciğer hasarının en sık görülen bulgusu hastaların % 16,1-53,1'inde görülen anormal karaciğer fonksiyon test sonuçlarıdır (Huang et al. 2020, Hu et al. 2020, Guan et al. 2020, Shi et al. 2020, Xu et al. 2020, Yang et al. 2020, Ronco and Reis 2020, Hamming et al. 2004).

Covid-19'lu hastalarda etkilenen organlardan birisi de pankreas olup hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonlarda etkilenme beklenmektedir. Pankreasın endokrin fonksiyonları ile ilgili ve daha sonrasında gelişen glikoz regülasyonu üzerindeki

etkisi ile ilgili çok sayıda tartışma mevcuttur. Bu görüşün arkasında makul bir mekanizma olarak pankreas  $\beta$  hücrelerinin doğrudan hasar görmesi kabul edilmişse de, ekzokrin enfeksiyonu nedeniyle ek olarak hücrelerin immün yıkımının da etkili olabileceği bildirilmiştir. Nitekim Covid-19, muhtemelen viral kaynaklı pankreas disfonksiyonunun yanı sıra ilişkili immün disregülasyon, vaskülopati ve pıhtılaşma nedeniyle DM'lu hastalarda komplikasyonları artırıyor gibi görünmektedir (Yang et al. 2020, Pal and Banerjee 2020, Cole et al. 2020, Drucker 2020). Yükselmiş amilaz veya lipaz tanımlanan ekzokrin pankreas hasarının serolojik kanıtı olarak kabul edilmektedir. Covid-19 hastalarının %12,1'inde hiperlipazemi bildirilmiş, ancak daha kötü sonuçla ilişkilendirilmemiştir. Lipaz yükselmelerinin düşük özgüllüğü nedeniyle, ekzokrin pankreas hasarı ve inflamasyonun abdominal görüntüleme olmadan doğrulanması güçtür. Covid-19 hastalarında akut pankreatit oldukça nadir rapor edilmiştir (Wang Y et al. 2020, McNabb-Baltar J et al. 2020, de-Madaria E et al. 2020, Aloysius MM et al. 2020, Gadiparthi C et al. 2020, Hadi A et al. 2020).

Covid-19 ile ilişkili retina, koroid ve konjonktival epitel de dahil olmak üzere oküler organlarda ACE2 reseptörleri olmasına rağmen oküler tutulum nadiren bildirilmiştir (Sun et al. 2006, Chen et al. 2020, Wu et al. 2020, Li et al. 2020, Drozd et al. 2019). Benzer şekilde birçok viral enfeksiyonda cilt bulguları görülmesine karşın ilginç bir şekilde Covid-19 ile ilişkili olarak cilt bulguları nadirdir (Martinez et al. 2019, Neely et al. 2018, Recalcati 2020, Zhang et al. 2020, Mazzota and Troccoli 2020). Buna karşın testis tutulumu klinisyenler tarafından gösterilmiş olup, bu durum genç hastalarda doğurganlık endişelerini ortaya çıkarmaktadır (Fan et al. 2020).

#### **2.1.4. Tanı**

Covid-19 tanısız yaklaşımındaki ilk aşama hastanın olası vaka tanımına uyup uymadığının ortaya konmasıdır. Bu amaçla Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlamış olan Covid-19 rehberinde olası vaka tanımı;

- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri, klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması ve semptomların başlamasından

önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü

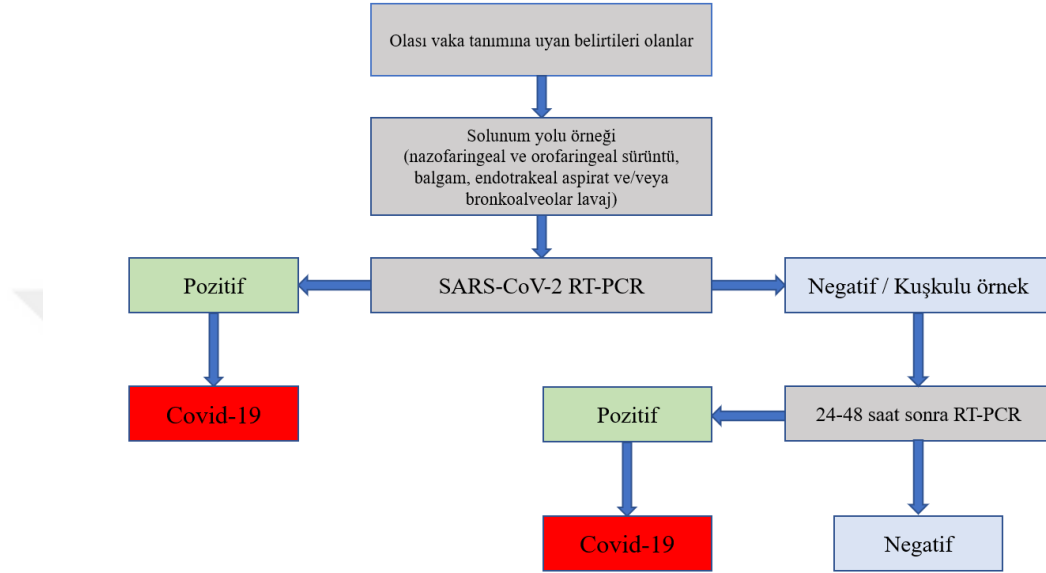
- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri, semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden
- Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), hastanede yatış gerekliliği varlığı ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması olarak belirtilmiştir. (<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemioloji-ve-tani.html>) (son erişim tarihi: 21.05.2021)

Olası vaka tanımına uyan ve moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan hastalar ise kesin vaka olarak tanımlanmaktadır. (<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemioloji-ve-tani.html>) (son erişim tarihi: 21.05.2021)

Dünya Sağlık Örgütü'nün Covid-19 için laboratuvar testleri konusundaki kılavuzu, şüpheli vakaları taramak için RT-PCR gibi nükleik asit amplifikasyon testlerinin kullanılmasını önermektedir (Organization WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 in suspected human cases). RT-PCR testi için gereken örneklemelerin; üst solunum yollarında nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü, alt solunum yollarında ise balgam, endotrakeal aspirat ve/veya bronkoalveolar lavaj şeklinde alınması önerilmektedir (Organization WHO. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 in suspected human cases).

RT-PCR testi viral nükleik asitin gösterilmesini sağlayarak kesin tanının konulmasını sağlar. İlave olarak viral genomun dizilenmesi ile de kesin tanı konulabilir (Shi et al. 2020). Ancak RT-PCR testi ile ilgili temel endişe yanlış negatifliklerdir. Bu nedenle test negatifse ancak güçlü bir Covid-19 şüphesi varsa, tanı için testin tekrarlanması

önerilmektedir (Casella et al. 2020). İlave olarak bu sorunu ortadan kaldırmak için teşhise yönelik bazı hızlı viral nükleik asit testleri de icat edilmiştir. Örneğin, SARS-CoV-2'nin üç dakika içerisinde çıplak gözle hızlı tespitine imkan sağlayan bir nükleik asit test kağıdı geliştirmiştir (Daily 2020).



Şekil 1. Olası Vaka Yönetim Algoritması

Covid-19 hastalarında istenen laboratuvar tetkikleri de hastalık hakkında fikir verebilir. Bu amaçla hemogram, biyokimyasal ve serolojik açıdan incelemeler yapılabilir. Hemotolojik açıdan en sık gözlenen bulgu lenfopenidir. İlave olarak hemoglobin ve eozinofil sayısında da düşüşler görülebilir (Casella et al. 2020). Progresif lenfopeni her ne kadar şiddetli Covid-19 hastalarında karşımıza çıkan bir bulgu olsa da arkasındaki mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (Liu et al. 2020). Buna karşın WBC sayısı genellikle normal sınırlar içindedir. Ancak bazı vakalarda hafif azalma, ağır veya kritik hastalarda ise artışlar söz konusu olabilir (Shi et al. 2020). İlave olarak nötrofil-lenfosit oranı, hastalığın prognozu ve tedavisinde yararlı bir gösterge olarak kabul edilmektedir (Liu et al. 2020).

Biyokimyasal tetkikler hastalarda miyokardiyal, renal veya hepatik hasar olup olmadığını ortaya konması amacı ile istenebilir. Hasar ile ilişkili olarak özellikle laktat dehidrojenaz (LDH), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), kreatin kinaz (CK), üre ve kreatinin seviyelerine

yükselmeler olacağı öngörülerek bakılması önerilmektedir (Cascella et al. 2020, Wang et al. 2020, Huang et al. 2020). Buna karşın serum albümininde ise düşüşler olması beklenmektedir (Cascella et al. 2020).

Prokalsitonin, Serum Ferritin, CRP, Eritrosit Sedimantasyon (ESR), IL'ler, TNF  $\alpha$  seviyeleri, D-Dimer ve protrombin zamanı serolojik analizler arasında yer alırlar (Cascella et al. 2020). Bakteriyel enfeksiyonlar için önemli bir belirteç olan Prokalsitonin serum seviyeleri, Covid-19 hastalarında başvuru sırasında genellikle normaldir (Tang et al. 2020). Serum Ferritin ve CRP seviyeleri ile ESR dahil olmak üzere sistemik inflamasyon göstergelerinin ise, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin seviyeleriyle bağlantılı olarak yükseldiği gösterilmiştir (Shi et al. 2020). Benzer şekilde, IL ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin de kritik hastalarda yükseldiği bildirilmiştir (Wang et al. 2020, Huang et al. 2020).

Ayrıca Covid-19 hastalarında, koagülasyon anormallikleri ve yüksek tromboembolik olay insidansına dair kanıtlar da mevcut olup, bunlar endişe verici düzeydedir (Klok et al. 2020). Koagülasyon anormallikleri, genellikle artmış vasküler geçirgenlik ve bağışıklık hücresi infiltrasyonunun bir sonucudur ve bu sonuç sitokinlerin vasküler endotelyumdaki enflamatuvar etkileriyle ilişkilidir. Sitokin fırtınası, Covid-19 şiddeti ve hasta ölümlerinin başlıca nedeni olarak görüldüğünden, Covid-19'a ilişkin yayınlanan ilk verilerin çoğu, immün yanıtta düzensizlik ve immün modülasyonun potansiyel değerine odaklanmıştır. Özellikle şiddetli Covid-19 hastalarında IL-6 seviyelerinin fibrinojen ve D-Dimer ile korele bir şekilde arttığı ortaya konmuştur. Şiddetli Covid-19 hastalarında gözlenen bu spesifik tromboz profilinden, sitokin aracılı prokoagülan değişikliklerinin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (İba and Levy 2018, Escher et al. 2020, Ranucci et al. 2020).

Klinisyenleri yönlendirme ve tanı oranlarının artırma bakımından akciğer grafisi ve göğüs BT'si Covid-19 tanısında hastalığın ilk çıktığı günden itibaren önemli bir yer tutmuştur. Özellikle RT-PCR duyarlılığının düşük olması da (% 60'a kadar düşebilmekte) dikkate alındığında bu tetkiklerin önemi daha da iyi anlaşılmıştır (Bernheim et al. 2020, Kanne et al. 2020, Wong et al. 2020). Görüntüleme

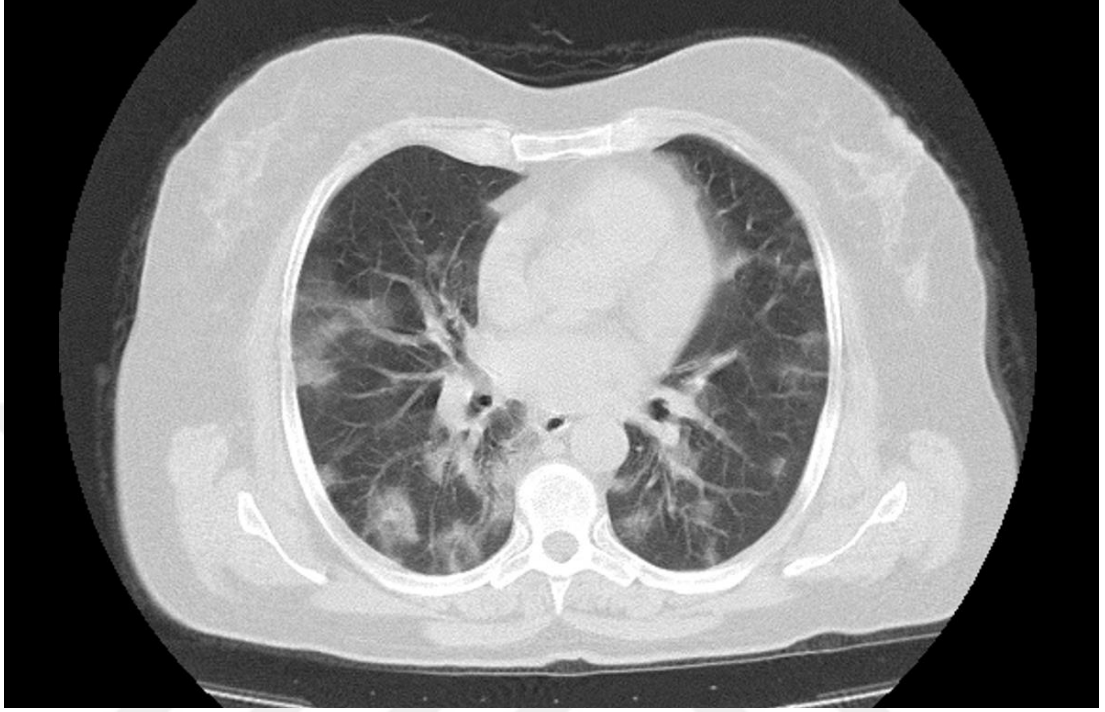
tetkiklerinde enfekte hastalarda sıklıkla bilateral akciğer tutulumu gözlemekte olup, bulgular hastalık evresi, hasta yaşı ve görüntüleme anındaki bağışıklık durumuna göre farklılık göstermektedir (Jin et al. 2020). Covid-19 hastalarının akciğer grafilerinde sıklıkla bilateral alt bölge konsolidasyonu gözlenmektedir (Bernheim et al. 2020, Kanne et al. 2020, Wong et al. 2020).



**Resim 1.** Covid-19 Akciğer Grafisi Görüntüsü (33 yaş, kadın hasta)

Hastaların BT'lerinde ise; Covid-19'un ayırt edici özellikleri arasında yer alan bilateral ve periferik buzlu cam ve konsolidatif pulmoner opasiteler ortaya çıkması beklenmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde olan hastaların % 56'sında normal göğüs BT'nin olabileceği de unutulmamalıdır. Ancak, süre ilerledikçe bilateral ve periferik konsolidasyon, total akciğer tutulumu, lineer opasiteler ve "ters halo" işareti gibi anormal göğüs BT bulguları daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Nitekim bu bilgiyi destekleyecek şekilde hastaların % 28'inde erken dönemde, % 88'inde ise geç dönemde bilateral akciğer tutulumunun olduğu rapor edilmiştir (Bernheim et al. 2020, Kanne et al. 2020, Wong et al. 2020). Genel olarak, erken lezyonlar tekli veya

çokludur ve tipik olarak plevranın hemen içindeki periferik akciğer alanlarında bulunan, interstisyel değişikliklere sahip sınırları düzensiz gölgeler şeklinde karşımıza çıkmaktadır (Shi et al. 2020).



**Resim 2.** Covid-19 Göğüs Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü (55 yaş, kadın hasta)

### **2.1.5. Tedavi**

Covid-19 hastalığının tedavisine yönelik olarak ortaya konmuş spesifik bir tedavi bildirilmemiş olup tedavideki temel prensipler hala destekleyici bakımdan oluşmaktadır. Ek olarak; sınırlı sayıdaki antiviral ilaçtan, insan monoklonal antikorlardan ve diğer alternatif ilaçlardan (sadece etik olarak onaylanmış klinik araştırmalar bağlamında kullanılabileceğinden) bahsedilmektedir (Tang et al. 2020).

Destekleyici bakım; oksijen tedavisi, konservatif sıvı tedavisi, hastalık sürecinde ortaya çıkan klinik tabloların yönetilmesi, ampirik antimikrobiyal ilaçlar, antipiretik/analjezikler ve başka nedenlerle endike ise kortikosteroidleri içerir. Oksijen tedavisinin; solunum sıkıntısı, hipoksemi veya şoka karşı koymak için nazal yoldan 5 L/dak oranında verilmesi önerilmektedir. Hedef oksijen satürasyonu olarak; stabil vakalarda > % 90, resüsitasyon sırasında > % 94 ve hamile kadınlar için ise > % 95'e ulaşılması amaçlanmalıdır. Hastalar yeterli beslenme ve sıvı alımı hakkında



bilgilendirilmelidir. Dehidrasyonu önlemek için hastalara düzenli olarak sıvı içmeleri gerektiği anlatılmalıdır. Covid-19 hastalarında ateş nedeniyle sıvı alım ihtiyacı normalden daha yüksek olabilir. Ancak, çok fazla sıvı alımı ise oksijenasyonu kötüleştirebilir. Solunum fonksiyonlarında ciddi kötüleşme olan (ARDS gibi) hastalara ise mekanik ventilasyon verilmelidir. Sepsis, ARDS, septik şok, ABY, akut kalp yetmezliği ve akut karaciğer hasarı gibi durumlarda ise, her durum kendi tedavi protokollerine göre yönetilmelidir. (Nicholas et al. 2020, Pang et al. 2020).

Ampirik antibiyotikler yerel epidemiyolojiye uygun ve yaygın patojenlere dayalı olarak verilmelidir. Başlanan antibiyotikler için devam kararı kültür sonuçları dikkate alınarak verilmelidir (Nicholas et al. 2020, Pang et al. 2020). Covid-19 tedavisi için birçok farklı ilaç önerilmektedir. Bunlar arasında; klorokin ve hidroksiklorokin, lopinavir ve ritonavir, nafamostat ve kamostat, famotidin, umifenovir, nitazoksanid, ivermektin, tocilizumab ve sarilumab, bevasizumab, fluvoksamin ve kortikosteroidler yer almaktadır. İlave olarak remdesivir, favipiravir ve ribavirin gibi çeşitli antiviral ajanlar, hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Shaffer 2020).

Hidroksiklorokin, lupus ve sıtmayı önlemek ve tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır. Hidroksiklorokin, SARS-CoV-2'nin hücrelere girişini inhibe ettiği varsayılmaktadır, ancak bu varsayımı destekleyen sınırlı sayıda veri vardır (Colson et al. 2020). Lopinavir, AIDS tedavisinde ritonavir ile kombinasyon halinde kullanılan bir antiretroviral proteaz inhibitörüdür ve SARS-CoV'ye karşı antiviral aktivitesi olduğu gösterilmiştir (Vastag 2003). Remdesivir, viral RNA polimerazlarını inhibe eden bir adenozin trifosfat analogunu olup hücre içinde metabolize eden bir nükleotid analogunun ön ilacıdır. Remdesivir, filovirüsler ve koronavirüsler dahil olmak üzere birçok virüs ailesinin üyelerine karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahiptir (Wang et al. 2020). Kortikosteroidler, SARS-CoV salgınında kanıtlanmış etkililikle tedavi için kullanılmıştır. Metilprednizolon gibi kortikosteroidlerin, Covid-19'da akciğer hasarına neden olan ana faktör olan enflamatuvar yanıtı inhibe ettiği ileri sürülmektedir. Öte yandan, kortikosteroidler bağışıklık tepkisini baskılayabildiği

ve SARS-CoV-2'nin viral klirensini geciktirebileceğinden bahsedilmektedir (Wang et al. 2020, Favalli et al. 2020).

SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel olarak etkili olduğu iddia edilen ilaçların bazı yan etkileri vardır ve bunların Covid-19'un solunum sistemi dışındaki belirtilerinden ayırt edilmesi son derece güçtür. Bunlar arasında; çoğunlukla remdesivir için hepatik fonksiyonda bir anormallik (% 23) bildirilirken, favipiravir için hiçbir önemli yan etki bildirilmemiştir (her ikisi de RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörleridir). Bunun tersine, proteaz inhibitörü lopinavir / ritonavir, gastrointestinal sistem üzerinde bulantı, kusma, ishal ve abdominal ağrı gibi yan etkiler gösterir ve ayrıca asteni, anormal karaciğer fonksiyonu, hiperglisemi ve hiperlipidemiye yol açabilir. EKG'de QTc uzamasından sonra ventriküler disritmi indüklemeye potansiyeli, SARS-CoV2 girişinin erken endozomal yolağındaki pH'ı alkalileştiren hidroklorokin için dikkatle izlenmelidir (Grein et al. 2020, Genovese et al. 2008, Shiraki and Daikoku 2020, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, <https://www.drugs.com/monograph/hydroxychloroquine.html>).

Covid-19 hastalığında antipiretik / analjeziklerin rutin kullanımı önerilmemesine rağmen gerektiğinde ağrı ve ateş için reçete edilebileceklerinden bahsedilmektedir. Ancak bu ajanların ateşi maskeleyebilmesi, tanı ve tedaviyi geciktirebilmesi bakımından dikkat edilmelidir. Bu ajanlar içerisinde yer alan hem parasetamol hem de nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların hastalardaki ağrıyı hafifletebilir. İbuprofen kullanıp kullanılmaması ile ilgili ise hali hazırda net bir öneri yoktur (Nicholas et al. 2020, <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>, Favalli et al. 2020).

Son zamanlarda Covid-19 hasta yönetiminde üzerinde tartışılan tedavilerden birisi de immünoşüpresanlardır. Bunların SARS-CoV-2 ile ilişkili pnömoninin yönetiminde kullanılma gerekçeleri, akciğerlerdeki artmış inflamasyon ve sitokin fırtınasından dolayı olduğu ileri sürülmektedir. Bu ajanlar, önceki koronavirüs salgınlarında da

araştırılmış ve bu ajanların bazıları için umut verici ön sonuçlarla SARS-CoV-2 için de araştırılmasına başlanmıştır (Sarzi-Puttini et al. 2020, Conti et al. 2020).

Umut verici tedavi yaklaşımlarından birisi de plazma tedavisi olup, bu tedavide Covid-19'dan kurtulan donerlerden elde edilen plazma içeren nötralize edici antikolar koruma amaçlı enfekte hastalara uygulanır. Bir başka benzersiz terapötik yöntem olan rekombinant insan ACE2 tedavisi protein-ACE2 etkileşimi yoluyla viral girişi bozarak etki etmektedir. Maymun hücre dizilerinde ve tasarlanmış insan dokularında rekombinant ACE2 ile yapılan ilk deneme sonuçları viral yükü azaltması bakımından umut vaat etmektedir (Montveil et al. 2020).

#### **2.1.6. Takip ve Taburculuk**

Takip ve taburculuk kararı hastanın klinik tablosunu dikkate alarak hekim tarafından verilmesi gereken bir karardır. Bu kararı verirken Sağlık Bakanlığı Covid-19 rehber önerileri kullanılabilir. Bu rehberde hafif hastalık tablosuyla başvuran hastaların hastanede yatırılarak takiplerinin gerekemeyebileceği ve hastaların evde izlem önerilerine göre takip edilebileceğinden bahsedilmektedir. Hastanede veya evde izlem gereksinimine hekim tarafından karar verilir. Ağır hastalık gelişme riski, hastalığın ikinci haftasında daha yüksektir. Evde takibine karar verilen hastalarda, nefes darlığı gelişmesi, ateşin düşmemesi gibi durumlar ortaya çıkarsa mutlaka hastaneye başvurmaları gerektiği bildirilmelidir ( <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html> ) ( son erişim tarihi: 09.06.2021 )

Kesin veya olası vaka tanımı kapsamında olan kişiler ile yakın temas etmiş olanlar, son temaslarından sonraki 14 gün boyunca; Covid-19 semptomları açısından izlenmelidir. Yakın teması bulunan kişiler 14 gün boyunca karantinada kalır. Karantina döneminde bulunan ve herhangi bir semptom görülmeyen kişilerin karantinası, 14. günün sonunda RT-PCR testi yapmaya gerek kalmadan bitirilir. Ayrıca bu kişilerde, 10. günün sonunda yapılan RT-PCR testi sonucuna göre karantina sonlandırılabilir. ( <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66339/temasli-takibi->

[salgin-yonetimi-evde-hasta-izlemi-ve-filyasyon.html](https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66339/temasli-takibi-salgin-yonetimi-evde-hasta-izlemi-ve-filyasyon.html) ) ( son erişim tarihi: 09.06.2021 )

Sağlık çalışanlarından yüksek riskli teması olanlar evde izole edilerek 14 gün semptom takibi açısından izlenir; semptom gelişirse aynı gün, gelişmez ise 10. günden sonra RT-PCR testi yapılır. RT-PCR testi pozitif gelirse, kesin olgu kategorisine alınıp tedavisine başlanır. Ancak RT-PCR testi negatif gelirse 11. günde işe geri dönecek şekilde takipleri tamamlanır. İşe dönüş sağlandıktan sonra ise semptom gelişip gelişmemesi açısından toplam süre 14 gün takip yapılmaya devam edilir. Semptom gelişirse RT-PCR testi tekrarlanır, gelişmez ise takiplerine son verilir. ( <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66339/temasli-takibi-salgin-yonetimi-evde-hasta-izlemi-ve-filyasyon.html> ) ( son erişim tarihi: 09.06.2021 )

Şiddetli Covid-19 bulguları gösteren hastaların hastaneye yatışı yapılarak izlenmesi önerilir. Bu bulgular ise;

- Hafif-orta seyirli pnömonisi olup dakikadaki solunum sayısı  $\geq 24$  ve SpO2  $\leq$  %93 olanlar
- Hafif-orta pnömonisi olup, başvuruda yapılan kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı 10 x Normal değer üst sınırı veya Ferritin  $> 500$ ng/ml veya D-Dimer  $> 1000$  ng/ml, vb) saptananlar.
- Ağır pnömonisi olanlar (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı olanlar, solunum dakika sayısı  $\geq 30$ , oda havasında SpO2  $\leq$  % 90, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın ( $> 50$ ) tutulumu olanlar)
- Hipotansiyon ( $< 65$  mmHg), taşikardi ( $> 100$  atım/dk)
- Sepsis, septik şok,
- Myokardit, akut koroner sendrom, aritmi,
- Akut böbrek hasarı olarak belirtilmiştir ( <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html> ) ( son erişim tarihi: 21.05.2021 )

Covid-19'dan şüphelenilen ve / veya doğrulanmış hastalığı olan hastalar, koruyucu izolasyon odaları bulunan özel hastanelerde tedavi edilmelidir. Doğrulanmış vakalar için yatak istirahati önerilir. Kalp hızı, kan basıncı, oksijen satürasyonu ve solunum

hızı gibi parametreleri izlemek gereklidir (Chakraborty et al. 2020). Hastalık sıklıkla ARDS, solunum yetmezliği ve septik şok gibi komplikasyonlara ilerledikçe, ağır veya kritik derecedeki hastalara genellikle oksijen tedavisi ve yoğun bakım gerekir (Shi et al. 2020).

Covid-19 hastalığı için mevcut taburculuk kriterleri aşağıdaki gibidir:

- En az 24 saatlik bir aralıkta iki ardışık RT-PCR negatif sonuç
- Göğüs BT incelemesinde hastanın akut eksüdatif pulmoner lezyonlarının tam olarak iyileşmesi
- 72 saatin üzerinde vital değerlerin normalleşmesi
- Hastanın solunum semptomlarının düzelmesi (Pan et al. 2020, Lan et al. 2020).

Hastalığın yayılmasının önlenmesi ve kontrol edilmesi, destekleyici bakım ve yakın izleme, Covid-19 yönetimi için temel köşe taşlarını oluşturur (Shi et al. 2020). Enfeksiyonun yayılmasını engellemenin en önemli yolu, Covid-19 semptomları ve herhangi bir solunum yolu enfeksiyonu gösteren ve/veya hasta olan kişilerle yakın teması önlemek ve sınırlandırmaktan geçer. Hastalığa ilişkin semptom gösteren kişilerin yayılımını önlemek için evde kalmaları ve izole halde bulunmaları son derece önemlidir. Enfeksiyonun yayılmasını engellemeye yönelik olarak DSÖ tarafından önerilen standart yaklaşımlar içerisinde;

- Ellerin sık sık ılık su ve sabunla (bir seferde en az 20 saniye) veya alkol bazlı bir el dezenfektanı kullanarak yıkanması,
- Yüze, ağıza, buruna veya gözlere dokunmaktan kaçınılması,
- Birisi hapşırdığında veya öksürdüğünde ağzın ve burnun dirseğin iç kısmıyla örtülmesi,
- Yüz maskesi ile hastalığın başkalarına yayılmasının önlenmesi,
- Yüzeylerin temizlenmesi ve dezenfekte edilmesi (alkol veya çamaşır suyu bazlı temizleme solüsyonları koronavirüsler için en iyisidir)
- Sosyal mesafe (sağlıklı bir birey ile enfekte bir kişi arasında en az 2 metre)
- Kendisini hasta hissedenlere (herhangi bir soğuk algınlığı veya grip semptomu varsa) dışarı çıkmanın tavsiye edilmesi,

- Temas şüphesi olan nesnelerin (telefonlar, bilgisayarlar, mutfak eşyaları, bulaşıklar ve kapı kolları) dezenfektan kullanarak temizlenmesi yer almaktadır (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>; <https://www.drugs.com/condition/covid-19.html>)

## 2.2. ADRENOMEDULLİN

Adrenomedullin ilk olarak 1993 yılında insan feokromositoma dokusunda keşfedilmiştir. Adrenomedullin, kalsitonin geni ile ilişkili peptid ailesinden 52 amino asit içeren bir peptiddir. Adrenomedullin kodlama geni 4 ekson ve 3 introndan oluşup, 11. kromozom üzerinde bulunur (Kitamura 1993). 185-amino asitlik preproadrenomedullin olarak bilinen bir preprohormon mRNA tarafından kodlanır ve daha sonra sinyal peptidini bölünerek proadrenomedullin (proADM) olarak adlandırılan 164-amino asitlik peptide indirgenir.

Proadrenomedullin, üç vazoaaktif peptide sahiptir;

- ADM
- ProADM'nin aminoterminal peptidi
- Adrenotensin

Bilinen etkinliği olmayan Mr-proADM isimli bir bölge de vardır (İshimitsu et al. 1994).

Adrenomedullin, kardiyovasküler, renal, pulmoner, serebrovasküler ve endokrin dokulardaki endotel hücreleri tarafından üretilir. Çalışmalarda ADM'nin; vazodilatör, natriüretik, diüretik, antioksidatif, antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve metabolik dahil olmak üzere çok sayıda etkisinin olduğu bildirilmiştir (Kitamura et al. 1994, Temmesfeld-Wollbruck et al. 2007, Elsasser and Kahl 2002, Allaker et al. 2006, Smith et al. 2009, Samson 1999).

Adrenomedullin tahlili, hızlı yarılanma ömrü (yaklaşık 22 dakika) ve yüksek protein bağlanma kapasitesi nedeniyle doğrudan herhangi bir immünoimetrik yöntemle ölçülemez (Spoto et al. 2017). Mr-proADM, ADM ile 1:1 oranında proADM molekülünden ayrılan 48 amino asitlik bir fragmandır. Esasen etkinliği bilinmez, ancak orantılı olarak ADM'nin seviyelerini ve aktivitesini temsil eder. Yarı ömrü uzundur (birkaç saat) ve plazma konsantrasyonları klinik uygulamada kolayca belirlenebilir. (Morgenthaler et al. 2005, Stolz et al. 2008).

Esasen Mr-proADM bakteriyel enfeksiyonlu hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanılmıştır. Aynı zamanda siroz ve asitli hastalarda, sepsis, pulmoner ve sistemik HT, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, pnömoni ve son dönem karaciğer hastalığında da kullanılabileceğinden bahsedilmektedir. Bu hastalıklarda Mr-proADM yükselmesi beklenmekte ve bu yükselmenin de hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği iddia edilmektedir. MR-proADM'nin hastalığın teşhis, tedavi ve izleminde kullanılabileceği bildirilmektedir (Suzuki et al. 2013, Simon et al. 2017, Morgenthaler et al. 2005).

Adrenomedullin, pnömonili hastaların risk sınıflaması için de kullanılabilir. Doktorların bir hastanın risk profilini değerlendirmesine ve hastaneye yatış ve tedavi ile ilgili doğru ve objektif kararlar vermeleri üzerine etki edebilir görünmektedir (Mortensen et al. 2002, Niederman et al. 2001, Bartlett et al. 2000, Mandell et al. 2000).

Çalışmaların büyük çoğunluğunun sepsise yol açan bakteriyel enfeksiyonlarda Mr-proADM'nin rolünü değerlendirmesine rağmen viral enfeksiyonlu hastalarda yetersiz kanıt mevcuttur (Angeletti et al. 2015, Valenzuela Sanchez et al. 2015, Michels et al. 2011, Elke et al. 2018). Literatürde Covid-19 ile Mr-proADM ilişkisini gösteren herhangi bir yayına ise rastlanmamaktadır. Buna rağmen, Covid-19 ile ilgili hasarın sepsis sırasında meydana gelen değişikliğe benzediği düşünülerek, SARS-CoV2 enfeksiyonu sırasında ADM yolağında bir bozulma olduğu düşüncesi hakimdir (Wilson et al. 2020, İnce et al. 2016, Talero et al. 2012).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

**3.1. Çalışma Dizaynı:** Bu prospektif, paralel grup çalışması Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 04.05.2020-04.10.2020 tarihleri arasında başvuran ve olası Covid-19 ön tanısı konulan 88 hasta ile gerçekleştirildi. Çalışma öncesi Sağlık Bakanlığı 2020-05-06T13\_51\_06 sayılı onay, Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu 30.04.2020 tarih ve 4336 sayılı onayı ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisindeki Etik İlkeleri doğrultusunda yapıldı.

Çalışma kapsamında sorumlu doktoru tarafından hastalara yönelik olarak uygulanan tanısal yaklaşımlara ve değerlendirme süreçlerine herhangi bir şekilde müdahale edilmedi. Süreci tamamlanan hastalar içerisinde çalışmaya dahil edilme kriterlere uygun olanlar belirlenerek çalışmaya dâhil edildi.

#### 3.2. Dâhil Edilme Kriterleri:

- 18 yaş üzeri hastalar
- Olası Covid-19 vaka kriterlerini karşılayan hastalar

#### 3.3. Dışlama Kriterleri:

- 18 yaş altı olma
- Şiddetli immünyetmezlik durumu
- İmmünsüpresif tedavi alanlar
- Pulmoner apse (radyolojik kavitasyon) ve aspirasyon pnömonisi olanlar
- Bilinen aktif neoplazisi olanlar
- Son bir ay içinde ameliyat öyküsü olanlar
- Kronik böbrek yetmezliği öyküsü olanlar
- Romatolojik hastalık öyküsü olanlar
- Son bir ay içinde enfektif hastalık ve antibiyotik kullanım öyküsü olanlar
- Gebe ve yeni doğum yapmış olanlar



- Mevcut psikiyatrik tanısı olanlar
- Travma öyküsü olanlar

**3.4. Hasta Seçimi ve Veri Girişi:** Çalışmaya dahil edilen hastalara ilişkin ilk karşılama ve sonlanım arasında geçen tüm süreçlere ilişkin veriler, hasta dosyası ve hastane otomasyon sisteminden elde edilerek önceden hazırlanmış olan hasta değerlendirme formuna kaydedildi. Bu kapsamda hastalara ait; demografik veriler (cinsiyet ve yaş), klinik özellikler (başvuru şikâyeti, semptomların başlama zamanı), ek hastalık olup olmadığı, vital bulgular (Tansiyon ölçümü-TA, Nabız Sayısı-Nb, Ateş, Solunum Sayısı-SS, Oksijen saturasyonu-SaO2), laboratuvar değerleri (lökosit sayısı, CRP, Prokalsitonin, Troponin, Ferritin, D Dimer, Laktat), görüntüleme yöntemleri (BT), CURB65 Skoru, PSI Skoru ve pnömoni tanısına dair veriler kayıt altına alındı. Covid-19 kesin tanısı için moleküler test sonuçları (RT-PCR) referans alındı.

Çalışma kapsamında hastalar dört gruba ayrılarak incelendi.

- **Grup 1:** BT Pnömoni bulgusu yok ve PCR negatif
- **Grup 2:** BT Pnömoni bulgusu yok ve PCR pozitif
- **Grup 3:** BT Pnömoni bulgusu var ve PCR negatif
- **Grup 4:** BT Pnömoni bulgusu var ve PCR pozitif

**3.5. Laboratuvar Analizleri:** Laboratuvar analizlerine yönelik olarak hastalardan rutin dışı ilave kan alınmadı ve MR-proADM için artan kan serumları kullanıldı. Serum örnekleri analizlerin yapılacağı güne kadar laboratuvardaki -80 ° C'deki derin dondurucuda saklandı. Çalışmada kullanılan ELISA kiti, serum, plazma ve diğer biyolojik sıvılardaki İnsan MR-ProADM konsantrasyonlarının in vitro kantitatif tayini için kullanıldı. Bu kitle sağlanan mikro ELISA plakası, İnsan MR-ProADM'ye özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştı. Mikro ELISA plaka oyuklarına standartlar veya numuneler eklendi ve spesifik antikor ile birleştirildi. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirildi ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk, 450 nm  $\pm$  2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Optik yoğunluk değeri, İnsan MR-ProADM konsantrasyonu ile orantılıdır.

Numunelerin Optik yoğunluk değerleri standart eğri ile karşılaştırarak numunelerdeki İnsan MR-ProADM konsantrasyonu hesaplandı

**3.6. İstatiksel Analizler:** Bu çalışmada 3 farklı analiz tekniğinden faydalanıldı.

***Independent Sample T-Test (Bağımsız rnekler T-Testi):*** Bağımsız rnekler T-Testi iki değişken arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark olup olmadığını ortaya çıkarmak amacıyla kullanıldı. Baz alınan iki grubun aritmetik ortalamaları kıyaslanarak analiz sonuçları yorumlandı.

***Mann-Whitney U Testi:*** Mann-Whitney U testi, parametrik olma şartlarını (asgari 30 birim gözlem, normal dağılım) taşımayan verilerde Bağımsız rnekler T-Testi'nin bir alternatifi olarak kullanıldı. Daha çok örneklem büyüklüğünün küçük olduğu durumlarda faydalanıldı ve bu sayede T-testine benzer şekilde bağımsız iki grubun aynı dağılıma sahip ana kitlelerden geldiği hipotezi test edildi.

***Ki-kare uygunluk testi:*** Bu test, beklenen değerler ile elde edilen değerler arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını ortaya çıkarabilmek amacıyla yapıldı.

Tüm veriler SPSS bilgisayar programına kaydedilerek analizleri yapıldı ve p değeri < 0.05 olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların genel yaş ortalamalarının 53,30 (18,00 – 90,00) olduğu ve % 60,2 oranıyla kadınların fazla olduğu tespit edildi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hastaların Yaş ve Cinsiyet Yönünden Dağılımları

		Toplam (n=88)	
Yaş (yıl)		53.30 (18.00 – 90.00)	
Cinsiyet	Kadın	n	%
	Erkek	53	60.2
		35	39.8

Başvuru anındaki şikâyetlere ilişkin bilgiler tablo-2’de gösterilmiştir. Buna göre çalışmaya katılan hastaların hastaneye ilk başvuru anındaki şikâyetleri değerlendirildiğinde; kırgınlığın % 58 oranında en sık görülen yakınma olduğu, bunu % 55,7 oranıyla ateş ve % 47,7 oranıyla öksürük şikâyetlerinin takip ettiği saptandı.

**Tablo 2.** Başvuru Anındaki Şikâyetlere İlişkin Bilgiler

Başvuru Şikâyeti	n	%
Ateş	49	(55.7)
Öksürük	42	(47.7)
Boğaz Ağrısı	25	(28.4)
Nefes Darlığı	30	(34.1)
Kas/Eklemler Ağrıları	29	(33.0)
Kırgınlık	51	(58.0)
Karın Ağrısı /İshal	10	(11.4)

Çalışmaya katılan hastalar sahip oldukları ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde HT'nun % 38,6 oranıyla en sık, DM'nin % 26,1 oranıyla ikinci görülen en sık hastalık olduğu tespit edildi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Ek Hastalıkların Dağılımı

Ek Hastalıkları	n	%
Diyabetüs Mellitus	23	26.1
Hipertansiyon	<b>34</b>	<b>38.6</b>
Kardiyovasküler Hastalık	16	18.2
Kronik Akciğer Hastalığı	7	8.0
İmmüsuprese Durumlar	3	3.4

Çalışmaya katılan hastalara ilişkin vital bulguların dağılımı tablo 4'de gösterilmiştir. Buna göre sistolik kan basıncının (SKB) ortalama 120 mmHg (110-130), diyastolik kan basıncının (DKB) 80 mmHg (70-80), nabız sayısının ortalama 86/dk (77.50-94.50), ortalama oksijen saturasyon değerinin % 97 (94.50-98.00), başvuru anındaki ateşin ortalama 36,70 °C (36.40-36.90) ve solunum sayısının (SS) ise 15/dk (13-19) olduğu saptandı.

**Tablo 4.** Vital Bulguların Dağılımı

Vital Bulgular	Ortalama	IQR
SKB (mmHg)	120.00	110.00-130.00
DKB (mmHg)	80.00	70.00-80.00
Nabız (/dk)	86.00	77.50-94.50
Saturasyon (%)	97.00	94.50-98.00
Ateş ( °C )	36.70	36.40-36.90
SS (/dk)	15.00	13.00-19.00

Tablo-5’de çalışmaya katılan hastalardan istenen laboratuvar tetkiklerinin ortalama sonuçlarının dağılımı verilmiştir.

**Tablo 5.** Laboratuvar Değerleri

Laboratuvar		Ortalama	IQR
WBC	4.60 – 10.20 K/uL	6.96	5.22-9.52
CRP	0 – 5 mg/L	11.15	4.22-32.55
Prokalsitonin	<0.5 ng/ml	0.04	0.02-0.07
Ferritin	21.81- 274.66 µg/L	90.92	30.31-203.41
Troponin	0 – 34.2 ng/L	2.40	0.65-6.10
D-Dimer	0 - 500 ugFEU/L	400.00	208.00-814.00
Laktat	0.5 - 1.6mmol/L	1.50	1.20-1.90
Mr-proADM	pmol/ml	0.54	0.39-1.26

Çalışmaya katılan hastaların risk skorlamaları ile sınıflandırılması sonucu elde edilen ortalama veriler tablo-6’da verilmiştir.

**Tablo 6.** Risk Sınıflamaları Dağılımı

Risk Skoru	Ortalama
CURB-65 skoru	0.68 ± 0.95 (0.00-4.00)
q-SOFA skoru	0.18 ± 0.49 (0.00-3.00)
PSI toplam puan	61.24 ± 36.34 (8.00-230.00)
PSI skoru	2.09 ± 1.21 (1.00-5.00)

*CURB-65*= 0-1: düşük risk; 2: orta risk; 3-5: yüksek risk

*q-SOFA* = 0-1: düşük risk; 2-3: yüksek risk

*PSI* = Evre I: Yaş<50 ve kanser, KKY, KVH-SVH, KC ve böbrek hastalığı yok; Evre II: <70 puan; Evre III: 71-90 puan; Evre IV: 91-130 puan; Evre V: >130 puan ( $PSI \geq 3$ : mortalite anlamlı artıyor.)

Çalışmaya katılan hastaların % 48,9 oranında servis yatışı yapılırken, % 43,2 oranında taburcu olduğu ve % 8 oranında yoğun bakıma yatışı yapıldığı belirlendi (Tablo-7).

**Tablo 7.** Klinik Sonlanım Sayısal Verileri

Klinik sonlanım	n	%
Taburcu	38	43.2
Servis yatış	43	48.9
Yoğun bakım yatış	7	8.0

Çalışmaya katılan hastaların PCR sonucuna göre yaş ve cinsiyet dağılımları tablo-8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** PCR Sonucuna Göre Yaş ve Cinsiyetin Sayısal Verileri

		PCR +		PCR –		p değeri
Yaş		52.94 (18.00-88.00)		53.73 (20.00-90.00)		0.092
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	32	66.7	21	52.5	0.129
	Erkek	16	33.3	19	47.5	

Çalışmaya katılan hastalar şikayet yönlü karşılaştırmaları tablo 9’da yer almaktadır. Buna göre PCR sonucu pozitif hastalarda kırgınlık ve ateşin, PCR sonucu negatif olan hastalarda ise nefes darlığının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ön planda olduğu görülmektedir (sırası ile; p=0.000, p=0.020, p=0.001).

**Tablo 9.** PCR Sonucuna Göre Şikayetlerin Dağılımı

Başvuru Şikayeti	PCR + (Toplam:48)		PCR – (Toplam:40)		p değeri
	n	%	n	%	
Ateş	32	66,7	17	42.5	<b>0.020</b>
Öksürük	20	41.7	22	55.0	0.151
Boğaz Ağrısı	11	22.9	14	35.0	0.155
Nefes Darlığı	9	18.8	<b>21</b>	52.5	<b>0.001</b>
Kas/Eklem Ağrıları	17	25.4	12	30.0	0.379
Kırgınlık	<b>36</b>	75.0	15	37.5	<b>0.000</b>
Karın Ağrısı /İshal	5	10.4	5	12.5	0.509

Çalışmaya katılan hastalar PCR sonucuna göre ve ek hastalık durumlarına göre incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna ait veriler tablo-10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** PCR Sonucuna Göre Ek Hastalık Verileri

Ek Hastalıkları	PCR + (Toplam:48)		PCR – (Toplam:40)		p değeri
	n	%	n	%	
Diyabetes Mellitüs	15	31.3	8	20.0	0.171
Hipertansiyon	18	37.5	16	40.0	0.491
Kardiyovasküler Hastalık	8	16.7	8	20.0	0.448
Kronik Akciğer Hastalığı	4	8.3	3	7.5	0.602
İmmüsuprese Durumlar	1	2.1	2	5.0	0.431

Çalışmada yer alan hastaların başvuru anındaki vital bulguları incelendiğinde PCR sonucu pozitif olanların solunum sayısı ortalama 19/dk (14.00-20.75) iken PCR sonucu negatif olanların solunum sayısı ortalama 14/dk (12.25-16.00) olarak tespit edildi. Diğer vital bulgular arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Tablo-11’de vital bulgulara ilişkin sayısal verilen gösterilmiştir.

**Tablo 11.** PCR Sonucuna Göre Vital Bulgular

Vital Bulgular	PCR + (Toplam=48)		PCR – (Toplam=40)		p değeri
	Ort.	IQR	Ort.	IQR	
SKB (mm/Hg)	120.00	110.00-123.75	120.00	110.00-130.00	0.167
DKB (mm/Hg)	80.00	70.00-85.00	80.00	70.00-80.00	0.096
Nabız (/dk)	86.00	76.25-92.00	87.50	82.00-98.00	0.326
Saturasyon (%)	97.00	94.00-98.00	97.00	96.00-99.00	0.169
Ateş ( °C )	36.75	36.42-36.90	36.70	36.32-36.90	0.661
SS (/dk)	19.00	14.00-20.75	14.00	12.25-16.00	<b>0.000</b>

Çalışmaya katılan ve PCR sonucu pozitif olan hastaların WBC değerleri ortalama 6,18 K/uL (5,07-8,12) olarak tespit edilirken PCR sonucu negatif olan hastaların ortalama WBC değerleri 8,68 K/uL (5,94-11,76) olarak tespit edildi ve bu iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturdu. Diğer laboratuvar değerleri olan Prokalstonin, Troponin, Ferritin, CRP, D-Dimer, Laktat ve Mr-proADM sonuçlarında iki grup arasında bir fark tespit edilmedi. PCR sonucuna göre laboatuvar değerleri tablo-12’de gösterilmiştir.



**Tablo 12.** PCR Sonucuna Göre Laboratuvar Değerleri

Laboratuvar		PCR + (Toplam=48)		PCR – (Toplam=40)		p değeri
		Ort.	IQR	Ort.	IQR	
<b>WBC</b>	4.60 – 10.20 K/uL	6.18	5.07-8.12	8.68	5.94-11.76	<b>0.003</b>
<b>CRP</b>	0 – 5 mg/L	11.30	4.03-27.47	10.75	3.49-36.22	0.821
<b>Prokalsitonin</b>	<0.5 ng/ml	0.03	0.02-0.06	0.05	0.03-0.07	0.086
<b>Ferritin</b>	21.81- 274.66 µg/L	98.61	29.54-249.86	88.87	40.12-153.20	0.541
<b>Troponin</b>	0 – 34.2 ng/L	2.30	0.60-4.52	2.90	0.92-11.05	0.249
<b>D-Dimer</b>	0 - 500 ugFEU/L	342.00	186.50-621.00	466.5	231.25-1675.00	0.059
<b>Laktat</b>	0.5 - 1.6 mmol/L	1.50	1.20-1.87	1.50	1.20-1.90	0.769
<b>Mr-proADM</b>	pmol/ml	0.51	0.37-0.86	0.88	0.39-2.06	0.071

PCR sonucuna göre iki gruba ayrılan hastaların klinik risk skorlamaları incelendiğinde bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Risk skorlamalarına ilişkin veriler tablo-13’de verilmiştir.

**Tablo 13.** RT-PCR Sonucuna Göre Risk Skorlaması

Risk Skoru	PCR + (48)	PCR – (40)	p değeri
<b>CURB-65 skoru</b>	0.62 ± 0.93 (0.00-4.00)	0.75 ± 0.98 (0.00-4.00)	0.787
<b>q-SOFA skoru</b>	0.22 ± 0.55(0.00-3.00)	0.12 ± 0.40(0.00-2.00)	0.264
<b>PSI toplam puan</b>	57.08 ± 30.48(8-132)	66.22 ± 42.17(10-230)	0.224
<b>PSI skoru</b>	2.02 ± 1.16(1-5)	92.17 ± 1.28(1-5)	0.352

*CURB-65*= 0-1: düşük risk; 2: orta risk; 3-5: yüksek risk

*q-SOFA* = 0-1: düşük risk; 2-3: yüksek risk

*PSI* = Evre I: Yaş<50 ve kanser, KKY, KVH-SVH, KC ve böbrek hastalığı yok; Evre II: <70 puan; Evre III: 71-90 puan; Evre IV: 91-130 puan; Evre V: >130 puan (*PSI*≥3: mortalite anlamlı artıyor.)

Çalışmaya katılan ve RT-PCR sonucu negatif olan hastalar %55 oranında taburcu olurken, RT-PCR sonucu pozitif olan hastaların %60,4’ünün servise yattığı

belirlendi. İki grup arasında yoğun bakıma yatış oranlarında benzer değerler görüldü. Hastaların klinik sonuçlarına ilişkin verilen tablo-14’de gösterilmiştir.

**Tablo 14.** PCR Sonucuna Göre Klinik Sonlanım Verileri

Klinik sonlanım	PCR + (Toplam=48)		PCR – (Toplam=40)		p değeri
	n	%	n	%	
Taburcu	16	33.3	22	55.0	<b>0.034</b>
Servis yatış	29	60.4	14	35.0	<b>0.015</b>
Yoğun bakım yatış	3	6.3	4	10.0	0.398

Çalışmaya katılan hastalar arasında bilgisayarlı göğüs tomografisinin de pnömoni bulgusu olan kişi sayısı erkeklerde 22 iken kadınların sayısı ise 26’dır. Tablo-15’de göğüs tomografisi bulgularına göre yaş ve cinsiyet dağılımı mevcuttur.

**Tablo 15.** BT Bulgularına Göre Yaş Ve Cinsiyet Dağılımı

		BT + (Toplam=48)		BT – (Toplam=40)		p değeri
		n	%	n	%	
<b>Yaş</b>		59.27 (21.00-90.00)		46.12 (18.00-88.00)		0.092
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	26	54.2	27	67.5	0.146
	Erkek	22	45.8	13	32.5	

Çalışmada yer alan hastaları bilgisayarlı göğüs tomografisinde pnömoni varlığı ve yokluğu olarak iki gruba ayırdığımızda, bu iki grup arasında hastaneye kabul anındaki başvuru şikayetlerinin ve hastaların sahip oldukları ek hastalıklarının

değerlendirilmesi sonucu anlamlı bir fark görülmemiştir. Başvuru şikayetlerinin ve ek hastalıkların BT sonucuna göre sınıflaması tablo-16'da gösterilmiştir.

**Tablo 16.** BT Sonucuna Göre Başvuru Şikayetleri ve Ek Hastalık Verileri

Başvuru Şikayeti	BT + (Toplam=48)		BT – (Toplam=40)		p değeri
	n	%	n	%	
Ateş	23	47.9	26	65.0	0.082
Öksürük	20	41.7	22	55.0	0.151
Boğaz Ağrısı	11	22.9	14	35.0	0.155
Nefes Darlığı	16	33.3	14	35.0	0.524
Kas/Eklemler Ağrıları	13	27.1	16	40.0	0.146
Kırgınlık	26	54.2	15	37.5	0.284
Karın Ağrısı /İshal	6	12.5	4	10.0	0.491
<b>Ek Hastalıklar</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Diyabet	14	29.2	9	22.5	0.322
Hipertansiyon	21	43.8	13	32.5	0.195
Kardiyovasküler Hastalık	11	22.9	5	12.5	0.163
Kronik Akciğer Hastalığı	5	10.4	2	5.0	0.299
İmmünyet Durumları	3	6.3	0	0.0	0.158

Çalışmada yer alan ve göğüs BT'sinde pnömoni bulgusu saptanan hastaların nabız değerleri ortalama 87,50/dk (80,50-100,00), saturasyon değerleri ortalama % 96 (94-98) ve solunum sayıları ortalama 18/dk (14-21) olarak tespit edildi ve bu göğüs BT'sinde pnömoni bulgusu olmayan grup ile anlamlı fark oluşturdu. Diğer vital bulgular incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi. Tablo-17'de BT sonucu ile vital bulgular arasındaki veriler gösterilmiştir.

**Tablo 17.** BT Sonucuna Göre Vital Bulgular

Vital Bulgular	BT + (Toplam=48)		BT - (Toplam=40)		p değeri
	Ort.	IQR	Ort.	IQR	
SKB (mm/Hg)	120.00	110.00-130.00	120.00	110.00-120.00	0.401
DKB (mm/Hg)	80.00	70.00-85.00	80.00	70.00-80.00	0.288
Nabız (/dk)	87.50	80.50-100.00	86.00	73.75-89.75	<b>0.036</b>
Saturasyon (%)	96.00	94.00-98.00	98.00	96.25-99.00	<b>0.008</b>
Ateş ( °C )	36.50	36.30-36.97	36.80	36.52-36.90	0.220
SS (/dk)	18.00	14.00-21.00	13.00	13.00-17.00	<b>0.000</b>

Çalışmaya katılan hastaların göğüs BT'sinde pnömoni bulgusu varlığı ve yokluğuna göre laboratuvar incelemeleri tablo-18'de gösterilmiştir. Buna göre göğüs BT'sinde pnömoni bulgusu olan grupta ortalama WBC, Troponin, Ferritin, CRP ve D-Dimer değerleri sırasıyla ( 6.14 K/uL (5.06-8.36), 3.40 pg/ml (1.27-10.85), 167.35 µg/L (85.22-314.75), 17.02 mg/L (7.72-59.97), 466.50 ugFEU/L (222.00-1382.50)) olarak tespit edildi. Prokalsitonin, Laktat ve Mr-proADM değerlerinde anlamlı bir fark görülmedi.

**Tablo 18.** BT Sonucuna Göre Laboratuvar Değerleri

Laboratuvar		BT + (n=48)		BT – (n=40)		p değeri
		Ort.	IQR	Ort.	IQR	
<b>WBC</b>	4.60 – 10.20 K/uL	6.14	5.06-8.36	<b>8.14</b>	6.08-10.89	<b>0.014</b>
<b>CRP</b>	0 – 5 mg/L	<b>17.02</b>	7.72-59.97	6.45	1.16-15.02	<b>0.000</b>
<b>Prokalsitonin</b>	<0.5 ng/ml	0.05	0.02-0.13	0.03	0.02-0.06	0.068
<b>Ferritin</b>	21.81- 274.66 µg/L	<b>167.35</b>	85.22-314.75	36.03	17.33-86.11	<b>0.000</b>
<b>Troponin</b>	0 – 34.2 ng/L	<b>3.40</b>	1.27-10.85	1.25	0.42-4.25	<b>0.006</b>
<b>D-Dimer</b>	0 - 500 ugFEU/L	<b>466.50</b>	222.00-1382.50	314.00	180.00-554.25	<b>0.043</b>
<b>Laktat</b>	0.5 - 1.6mmol/L	1.60	1.30-1.90	1.40	1.12-1.87	0.197
<b>Mr-proADM</b>	pmol/ml	0.53	0.37-1.16	0.54	0.39-1.62	0.397

Çalışmada yer alan hastalar göğüs BT'sinde pnömoni bulgusu varlığı ve yokluğuna göre iki gruba ayrıldığında, bu iki grup arasında risk skorlamalarından q-SOFA ve PSI sonuçlarında anlamlı fark olmasına rağmen CURB-65 sonuçlarında anlamlı bir fark görülmemiştir. Tablo-19'da risk skorlamalarının BT sonuçlarına göre değerlendirilmesi gösterilmiştir.

**Tablo 19.** BT Sonucuna Göre Risk Skorlamaları

Risk Skoru	BT + (n=48)	BT – (n=40)	p değeri
<b>CURB-65 skoru</b>	0.85 ± 1.05	0.47 ± 0.78	0.061
<b>q-SOFA skoru</b>	0.29 ± 0.61	0.05 ± 0.22	<b>0.018</b>
<b>PSI toplam puan</b>	74.72 ± 37.48	45.05 ± 27.54	<b>0.000</b>
<b>PSI skoru</b>	2.45 ± 1.27	1.65 ± 0.97	<b>0.002</b>

**CURB-65**= 0-1: düşük risk; 2: orta risk; 3-5: yüksek risk

**q-SOFA** = 0-1: düşük risk; 2-3: yüksek risk

**PSI** = Evre I: Yaş<50 ve kanser, KKY, KVH-SVH, KC ve böbrek hastalığı yok; Evre II: <70 puan; Evre III: 71-90 puan; Evre IV: 91-130 puan; Evre V: >130 puan (PSI≥3: mortalite anlamlı artıyor.)

Tablo-20’de görüldüğü üzere göğüs BT’inde pnömoni bulgusu olmayan hastaların % 85’i taburcu olurken, göğüs BT’de pnömoni saptanan hastaların % 77,1’i servise, % 14,6’sı yoğun bakıma yatırıldığı tespit edildi.

**Tablo 20.** BT Sonucuna Göre Klinik Sonlanım Verileri

Klinik sonlanım	BT + (Toplam=48)		BT – (Toplam=40)		p değeri
	n	%	n	%	
<b>Taburcu</b>	4	8.3	34	85.0	<b>0.000</b>
<b>Servis yatış</b>	37	77.1	6	15.0	<b>0.000</b>
<b>Yoğun bakım yatış</b>	7	14.6	0	0.0	<b>0.012</b>

Çalışmaya katılan hastalar RT-PCR ve BT sonuçlarına göre dört gruba ayrılıp yaş ve başvuru şikayetleri incelendiğinde; dört grup için yaş açısından anlamlı fark saptandı. Yaş değerleri açısından alt grup analizi yapıldığında 2.grup ile 4.grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.039$ ). Başvuru şikayetlerinde ise ateş, nefes darlığı ve kırgınlık için gruplar arasında fark görüldü. Ateş şikayeti açısından alt grup analizi yapıldığında 2.grup ve 3.grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.004$ ). Nefes darlığı şikayeti açısından alt grup analizi yapıldığında 1.grup ve 2.grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.001$ ). Kırgınlık şikayeti açısından alt grup analizi yapıldığında 2.grup ile 1. Ve 3. Grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla  $p=0.003$  ;  $p=0.001$ ). Tüm değerler tablo-21’de gösterilmiştir.

**Tablo 21.** Dört Gruba Göre Yaş Ve Başvuru Şikayetleri

	GRUP – 1 (n=20)		GRUP – 2 (n=20)		GRUP – 3 (n=20)		GRUP – 4 (n=28)		p değeri
Yaş	48.10 ± 21.51		44.15 ± 21.85 <sup>a</sup>		59.35 ± 19.78		59.21 ± 13.45 <sup>a</sup>		<b>0.032</b>
<b>Başvuru Şikayeti</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	
Ateş	10	(50)	16	(80) <sup>a</sup>	7	(35) <sup>a</sup>	16	(57.1)	<b>0.036</b>
Öksürük	13	(65)	9	(45)	9	(45)	11	(39.3)	0.346
Boğaz Ağrısı	9	(45)	5	(25)	5	(25)	6	(21.4)	0.307
Nefes Darlığı	12	(60) <sup>a</sup>	2	(10) <sup>a</sup>	9	(45)	7	(25)	<b>0.004</b>
Kas/Eklemler Ağrıları	7	(35)	9	(45)	5	(25)	8	(28.6)	0.538
Kırgınlık	8	(40) <sup>a</sup>	17	(85) <sup>a,b</sup>	7	(35) <sup>b</sup>	19	(67.9)	<b>0.003</b>
Karın Ağrısı /İshal	1	(5)	3	(15)	4	(20)	2	(7.1)	0.385

*GRUP-1:* PCR negatif, BT negatif. *GRUP-2:* PCR pozitif, BT negatif. *GRUP-3:* PCR negatif, BT pozitif. *GRUP-4:* PCR pozitif, BT pozitif.

Çalışmaya katılan hastalar RT-PCR ve BT sonuçlarına göre dört gruba ayrılıp vital bulgular incelendiğinde ortalama oksijen saturasyon değerleri; grup-1 için % 98 (96.25-99), grup-2 için % 98 (96.25-98), grup-3 için % 96,50 (94.25-98) ve grup-4 için % 95,50 (93.25-98) olarak saptandı. Ayrıca ortalama solunum sayısı; grup-1 için 13/dk (12-15), grup-2 için 14/dk (13-19.75), grup-3 için 14.50/dk (13-17.75) ve grup-4 için 19.50/dk (17-21.75) olarak tespit edildi. Solunum sayıları açısından alt grup analizi yapıldığında 4.grup ile 1.,2. Ve 3.gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (sırasıyla p=0.000 ; p=0.000 ; p=0.000). Dört gruba göre diğer vital bulgular arasında anlamlı fark görülmedi. Dört gruba göre vital bulgular tablo-22’de verilmiştir.

**Tablo 22.** Dört Gruba Göre Vital Bulgular

Vital bulgular	GRUP – 1 (n=20)	GRUP – 2 (n=20)	GRUP – 3 (n=20)	GRUP – 4 (n=28)	p değeri
	Ort. (IQR)	Ort. (IQR)	Ort. (IQR)	Ort. (IQR)	
SKB (mmHg)	120.00 (110.00-130.00)	110.00 (110.00-120.00)	120.0 (110.00-130.00)	20.00 (106.25-130.00)	0.301
DKB (mmHg)	80.00 (70.00-80.00)	80.00 (70.00-80.00)	75.00 (70.00-80.00)	80.00 (80.00-90.00)	0.129
Nabız(atım/dk)	86.50 (82.00-91.25)	82.50 (69.00-89.00)	89.00 (80.50-100.00)	86.00 (80.50-100.00)	0.087
Saturasyon(%)	98.00 (96.25-99.00)	98.00 (96.25-98.00)	96.50 (94.25-98.00)	95.50 (93.25-98.00)	<b>0.038</b>
Ateş ( °C )	36,70 (36.42-37.05)	36.80 (26.60-36.87)	36.50 (36.22-36.87)	36.55 (36.32-37.00)	0.596
SS (/dk)	13.00 (12.00-15.00) <sup>a</sup>	14.00 (13.00-19.75) <sup>b</sup>	14.50 (13.00-17.75) <sup>c</sup>	19.50 (17.00-21.75) <sup>a,b,c</sup>	<b>0.000</b>

*GRUP-1:* PCR negatif, BT negatif. *GRUP-2:* PCR pozitif, BT negatif. *GRUP-3:* PCR negatif, BT pozitif. *GRUP-4:* PCR pozitif, BT pozitif.

Dört gruba göre laboratuvar verileri incelendiğinde WBC, Troponin, Ferritin, CRP ve D-Dimer sonuçları için gruplar arası anlamlı fark gözlenirken, Prokalsitonin, Laktat ve Mr-proADM sonuçlarında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ferritin değerleri açısından alt grup analizi yapıldığında 1.grup ile 3. Ve 4. Grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla  $p=0.028$  ;  $p=0.010$ ) ayrıca 2. Grup ile 3. Ve 4. Grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (sırasıyla  $p=0.019$  ;  $p=0.007$ ). CRP değerleri arasında alt grup analizi yapıldığında 2.ve 3. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.029$ ). Dört grubun laboratuvar incelemeleri tablo-23’de verilmiştir

**Tablo 23.** Dört Gruba Göre Laboratuvar Sonuçları

Laboratuvar		GRUP – 1 (n=20)	GRUP – 2 (n=20)	GRUP – 3 (n=20)	GRUP – 4 (n=28)	p değeri
		Ort. (IQR)	Ort. (IQR)	Ort. (IQR)	Ort. (IQR)	
<b>WBC</b>	4.60–10.20 K/uL	10.12 (7.69-12.12)	6.24 (5.35-8.52)	6.84 (4.86-10.61)	5.72 (5.06-7.52)	<b>0.001</b>
<b>CRP</b>	0 – 5 mg/L	8.09 (0.85-24.08)	5.98 (1.87-10.58) <sup>a</sup>	15.15 (6.40-78.05) <sup>a</sup>	18.33 (7.72-59.97)	<b>0.002</b>
<b>Prokalsitonin</b>	<0.5 ng/ml	0.04 (0.02-0.06)	0.03 (0.02-0.06)	0.05 (0.04-0.83)	0.04 (0.02-0.08)	0.063
<b>Ferritin</b>	21.81- 274.66 µg/L	55.39 (14.67- 97.39) <sup>ab</sup>	30.31 (20.20- 70.20) <sup>cd</sup>	135.05 (85.22- 250.67) <sup>ac</sup>	202.55 (82.52- 339.26) <sup>bd</sup>	<b>0.000</b>
<b>Troponin</b>	0 – 34.2 ng/L	1.30 (0.52-5.37)	0.85 (0.25-3.47)	4.70 (1.32-4.70)	3.20 (1.27-6.60)	<b>0.025</b>
<b>D-Dimer</b>	0 - 500 ugFEU/L	311.00 (189.00- 1003.25)	314.00 (176.25- 488.00)	736.00 (350.00- 2615.00)	379.50 (197.25- 693.25)	<b>0.029</b>
<b>Laktat</b>	0.5 - 1.6mmol/L	1.40 (1.12-1.87)	1.40 (1.12-1.87)	1.65 (1.32-1.90)	1.55 (1.22-1.87)	0.601
<b>Mr-proADM</b>	pmol/ml	0.88 (0.43-3.25)	0.45 (0.37-1.68)	0.68 (0.36-1.32)	0.53 (0.37-0.94)	0.151

*GRUP-1:* PCR negatif, BT negatif. *GRUP-2:* PCR pozitif, BT negatif. *GRUP-3:* PCR negatif, BT pozitif. *GRUP-4:* PCR pozitif, BT pozitif.

Çalışmaya katılan hastaların dört grup şeklinde klinik skorlamaları tablo-24’de incelenmiştir. Buna göre PSI toplam puanı ve PSI skorunda gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. PSI toplam puanları açısından alt grup analizi yapıldığında 1.grup ve 3.grup arasından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.025$ ) aynı zamanda 2.grup ile 3. Ve 4.grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla  $p= 0.001$  ;  $p=0.011$ ). PSI skoru açısından alt grup analizi



yapıldığında 2. Grup ile 3. Ve 4. Grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.026 ; p=0.047)

**Tablo 24.** Dört Grup Klinik Skorlamaları

	<b>GRUP – 1</b> (n=20)	<b>GRUP – 2</b> (n=20)	<b>GRUP – 3</b> (n=20)	<b>GRUP – 4</b> (n=28)	<b>p</b> <b>değeri</b>
<b>CURB-65 skoru</b>	0.55 ± 0.76	0.40 ± 0.82	0.95 ± 1.15	0.79 ± 0.99	0.224
<b>q-sofa skoru</b>	0.05 ± 0.22	0.05 ± 0.22	0.20 ± 0.52	0.36 ± 0.68	0.066
<b>PSI top. puan</b>	51.10 ± 27.86 <sup>a</sup>	39.00 ± 26.55 <sup>b</sup>	81.35 ± 48.92 <sup>a,b</sup>	70.0 ± 26.58 <sup>b</sup>	<b>0.001</b>
<b>PSI skoru</b>	1.80 ± 1.00	1.50 ± 0.95 <sup>a,b</sup>	2.55 ± 2.43 <sup>a</sup>	2.39 ± 1.17 <sup>b</sup>	<b>0.013</b>

*GRUP-1:* PCR negatif, BT negatif. *GRUP-2:* PCR pozitif, BT negatif. *GRUP-3:* PCR negatif, BT pozitif. *GRUP-4:* PCR pozitif, BT pozitif.

*CURB-65*= 0-1: düşük risk; 2: orta risk; 3-5: yüksek risk

*q-SOFA* = 0-1: düşük risk; 2-3: yüksek risk

*PSI* = Evre I: Yaş<50 ve kanser, KKY, KVH-SVH, KC ve böbrek hastalığı yok; Evre II: <70 puan; Evre III: 71-90 puan; Evre IV: 91-130 puan; Evre V: >130 puan (PSI≥3: mortalite anlamlı artıyor.)

Tablo 25’te çalışmaya katılan hastaların Mr-proADM seviyeleri ve PSI skoru karşılaştırıldığında yüksek risk ve düşük risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ancak Mr-proADM ile yatış ve taburculuk arasında fark saptanmamıştır.

**Tablo 25.** Mr-proADM’nin Şiddet ve Klinik Sonlanım Değerleri

	<b>PSI (1-3) düşük risk</b>	<b>PSI (4-5) yüksek risk</b>	<b>p değeri</b>
Mr-proADM (pmol/ml) (min-max)	1,31 (0,34 – 13,97)	2,54 (0,34 – 25,37)	<b>0.008</b>
	<b>Taburcu</b>	<b>Yatış</b>	
	1,84 (0,35 – 13,97)	1,29 (0,34 – 25,37)	0,061

## 5.TARTIŞMA

Covid-19 her yaş grubunda saptanabilen bulaşıcı bir hastalıktır. Bununla ilgili olarak Huang C ve arkadaşlarının Wuhan'da yapmış olduğu bir çalışmada ortalama yaşın 49,0 olduğundan bahsedilmiştir (Huang C et al. 2020). Başka bir çalışmada ise Covid-19 hastalarının yaş ortalamaları 41 olarak bildirilmiştir (Xu XW et al. 2020). Ancak 55924 Covid-19 hastasını içeren Çin merkezli diğer bir meta analizde ise, hastaların çoğunun 30-69 yaşları arasında (% 77,8) olduğu ve ortalama yaşın 51 (2 gün - 100 yaş arası) olduğu rapor edilmiştir (WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019). Benzer şekilde, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir başka çalışmada da hastaların yarısından fazlasının 20 ile 64 yaşları arasında (% 65) olduğu bildirilmiştir (CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 52,9 olup bu sonuç literatürü destekler niteliktedir.

Covid-19 her iki cinsiyeti de etkileyen bir hastalıktır. Ancak literatüre bakıldığında en fazla erkek cinsiyeti etkilediğine dair yayınlar ağırlıktadır. Nitekim konu ile ilgili olarak Wang K ve arkadaşlarınınca yapılan bir çalışmada erkek hasta oranı % 50,9, Xiao AT ve arkadaşlarının yaptığı başka çalışmada erkek hasta oranı % 51,2 ve Güneysu F ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada ise erkek hasta oranı %58,8 olarak bildirilmiştir (Wang K et al. 2020, Xiao AT et al. 2020, Guneyusu F et al. 2020). Buna karşın Guan WJ ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise kadın cinsiyetin daha fazla olduğu (% 52) ortaya konmuştur (Guan WJ et al. 2020). Bizim çalışmamıza bakıldığında Guan WJ ve arkadaşlarını destekler nitelikte olduğu ve Covid-19 tanısı alan hastaların % 66,7 oranında kadın cinsiyetten oluştuğu görülmektedir.

Covid-19 hastalarının hastaneye başvurma nedenlerine bakıldığında literatürde çok sayıda semptomdan bahsedildiği görülmektedir. Ancak hastalar tarafından en sık ifade edilen semptomlar arasında; ateş, öksürük ve kırgınlık ilk sıralarda yer

almaktadır (Chakraborty C et al. 2020, Ghayda RA et al. 2020, Yang W et al. 2020). Nitekim bizim çalışma sonuçlarımız da bu ifadeyi destekler nitelikte olup, en sık tespit edilen semptomlar sırası ile; kırgınlık, ateş ve öksürüktür. Bu sonucun literatür ile aynı özellikte olması, seçilen hasta popülasyonundaki benzerlik ve virüsün aynı varyantta olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Covid-19'da sık görülen semptomlardan birisi de nefes darlığıdır. Ancak literatüre bakıldığında nefes darlığı şikayeti ile ilgili oranlarda bir söylem birlikteliğinin olmadığı görülmektedir. Nitekim Wang C ve arkadaşları ile Huang C ve arkadaşlarının yapmış oldukları farklı iki çalışmada da nefes darlığı şikayetinin görülme oranlarının % 55 olduğu rapor edilmiştir (Wang C et al. 2020, Huang C et al. 2020). Buna karşın nefes darlığı şikayetinin görülme oranları, Xu XW ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada % 3, Yang W ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer çalışmada ise % 1,3 olarak bildirilmiştir (Xu XW et al. 2020, Yang W et al. 2020). Bizim çalışma sonuçlarımıza göre ise, nefes darlığı şikayeti hastaların %18,8'inde görülmüştür. Sonuçlarda bu denli büyük farkların olması bu konuda geniş hasta serileri ile ilave çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Covid-19 hastalarının bazılarının ilk başvuru anında sık görülmemesine rağmen ifade ettikleri şikayetler arasında ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar da yer almaktadır. Ancak literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da gastrointestinal semptomlar hastaların çok azında (% 10,4) görülmektedir (Wang K et al. 2020, Wang C et al. 2020, Xu XW et al. 2020, Ghayda RA et al. 2020).

Literatür incelendiğinde komorbidite ile Covid-19 semptomları arasında bir ilişkinin olduğundan bahsedildiği görülmektedir. Gerçekten de komorbiditesi olan Covid-19 hastalarında hastalık şiddet ve komplikasyon görülme oranlarında ciddi artışlar olduğuna dair çok sayıda yayın mevcuttur (Guan WJ et al 2020, Yang Y et al 2020, Richardson S et al. 2020, Durmus E and Guneysu F, 2020). Konu ile ilgili olarak Guan WJ ve arkadaşlarının 1099 Covid-19 hastası ile yapmış oldukları bir çalışmada, hastaların % 26'sında altta yatan en az bir komorbid hastalığın olduğu ve en sık görülen komorbid hastalıkların sırası ile; % 14,9 oranı ile HT ve % 7,4 oranı ile DM

olduğu rapor edilmiştir (Guan WJ et al. 2020). Benzer bir sonuç Richardson S ve arkadaşlarının 5700 hastadan oluşan bir vaka serisinde de HT ve DM olarak rapor edilmiştir (Richardson S et al. 2020). Diğer bir çalışmada ise en sık görülen komorbid hastalıkların sırası ile % 20 oranında DM, % 15 oranında HT ve % 15 oranında ise kardiyovasküler hastalıklar olduğu bildirilmiştir (Huang C et al. 2020). Wang K ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise Covid-19 tanısı alan hastalarda görülen en sık komorbiditenin % 28,9 oranıyla HT olduğu grlmştir (Wang K et al. 2020). Tüm bu çalışmalar dikkate alındığında ortak sonuç olarak; HT, DM ve kardiyovasküler hastalıkların ön planda olduğu görülmektedir. Nitekim bizim çalışma sonuçlarımız da literatürü destekler nitelikte olup, en sık görülen komorbid hastalıklar sırası ile; HT, DM ve kardiyovasküler hastalıklardır.

Covid-19 hastalarının acil servis başvurularında en fazla üzerinde durulan ve yatış kararı verirken değerlendirmeye alınan vital bulgular arasında oksijen satürasyonu ilk sırada yer alır. Normal şartlarda Covid-19 hastalarında oksijen satürasyonun azalması beklenmektedir (Luks AM and Swenson ER, 2020). Ancak bu sık rastlanan bir bulgu değerildir. Nitekim bu konuda yapılmış olan çalışmalara bakıldığında bazı çalışmalarda oksijen satürasyon düşüklüğünün hastaların yalnızca % 9,4'nde görüldüğü, bazı çalışmalarda ise bu oranın hastaların % 18'inde görüldüğü rapor edilmiştir (Barbosa CS et al.2020, Yang W et al. 2020). Bizim alışma sonuçlarımız da literatürü destekler nitelikte olup, ilave olarak yapmış olduğumuz RT-PCR pozitif ve RT-PCR negatif gruplar arasında da satürasyon düşüklüğü açısından istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Covid-19 ile ilgili kullanılan bir diğer vital bulgu ise solunum sayısıdır. Barbosa CS ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hastaların yalnızca % 4,9'unda solunum sayılarının arttığı tespit edilmiştir (Barbosa CS et al 2020). Bizim yaptığımız çalışmada ise; her ne kadar RT-PCR pozitif grupta solunum sayıları artmış gibi görünse de sayının normal referans aralığında kalmış olması solunum sayısı artışıının Covid-19'da sık görülmediği kanaatini oluşurmaktadır.

Covid-19 ile ilgili üzerinde en çok çalışma yapılan laboratuvar parametreleri arasında; WBC, CRP, Prokalsitonin, Ferritin ve D-Dimer yer almaktadır. Genel olarak WBC sayısının normal olması beklenirken bazı hastalarda küçük düşüşlerin veya yükselmelerin olabileceğinden, CRP seviyelerinin hastalığın şiddeti ve kötü prognozla doğru orantılı olarak artabileceğinden, D-Dimer konsantrasyonlarındaki 1 mcg / ml'den daha büyük artışların kötü prognoz ile ilişkili olabileceğinden ve Prokalsitoninin ise genellikle önemli ölçüde artmayan bir enflamatuvar belirteç olduğundan ve konsantrasyonundaki artışların bakteriyel bir süperinfeksiyonu gösterebileceğinden bahsedilmektedir. Ek olarak Ferritin seviyelerindeki yükseklik de şiddetli Covid-19 ile ilişkilendirilmiştir (Guo YR et al. 2020, Guan WJ et al. 2020, Zhou F et al. 2020, Tang N et al. 2020, Lippi and Plebani 2020, Chen N et al. 2020, Zhang JJ et al. 2020, Cao Y et al. 2020, Zhu W et al. 2020, Ferrari D et al. 2020, Wang F et al. 2020, Li Y et al. 2020)

Bizim çalışma sonuçlarımıza bakıldığında WBC sayılarının gruplar arasında değişkenlik gösterdiği ancak referans sınırlar içerisinde kaldığı görülmektedir. Ancak Covid-19 pnömonisi olan (RT-PCR pozitif, Göğüs BT pozitif) hastalarda WBC sayılarının normal hasta grubuna göre belirgin şekilde azaldığı da dikkati çekmektedir. Literatürde konu ile ilgili yapılmış olan çalışmalara bakıldığında; hastalarda WBC düşüklüğü görülme oranlarının farklı çalışmalarda %24,2 ile % 31 arasında değiştiği rapor edilmiştir (Xu XW et al. 2020, Huang C et al. 2020, Yang W et al. 2020). Buna karşın Liu Y ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise hastaların % 15'inde WBC sayılarında artış olabileceği bildirilmiştir (Liu Y et al. 2020). Tüm bu sonuçlardan hareketle, ilk başvuru sırasındaki WBC sayılarına bakarak Covid-19 tanısı koymanın mümkün olmadığı görülmektedir. Ancak WBC sayılarının göğüs BT pozitif olan grupta negatif olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olması, göğüs BT isteme açısından WBC sayılarının klinisyenlere yol gösterici olabileceği kanaatindeyiz.

Covid-19 hastalarında CRP ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda; CRP seviyelerindeki yüksekliğin hastaların % 55'inde görüldüğü rapor edilmiştir. Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise hastalardaki CRP yüksekliğinin % 85 oranında görüldüğünden

bahsedilmiştir (Zhang W et al. 2020, Yang W et al. 2020, Liu Y et al. 2020). Bizim çalışma sonuçlarımız da literatürü destekler nitelikte olup, en fazla CRP yükselmesi göğüs BT pozitif olan grupta gerçekleşmiştir.

Diğer enflamatuvar belirteçlerden biri olan Prokalsitoninin de Covid-19 hastalarında genellikle normal sınırlarda olması beklenir. Gerçekten de bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığında; prokalsitonin seviyelerinin sırası ile % 69, % 85 ve % 89 gibi yüksek oranlarda normal sınırlarda olduğu dikkati çekmektedir (Xu XW et al. 2020, Liu Y et al. 2020, Huang C et al. 2020). Bizim çalışmamızda da prokalsitonin serum değerlerinin literatür ile benzer sonuçlara sahip olduğu ve normal sınırlarda olduğu görülmektedir. Tüm bu sonuçlar prokalsitoninin süperinfeksiyon dışında tanısal süreçlere ek bir katkı sağlamadığı ve ilk başvuru anında rutin olarak istenmesine gerek olmadığı kanaatini oluşturmaktadır.

Prokalsitoninin aksine serum Ferritin düzeylerinin Covid-19’da artması beklenmektedir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada hastaların % 90,7’sinde Ferritin seviyelerinin referans aralığın üzerinde tespit edildiği rapor edilmiştir (Cao Y et al. 2020, Zhu W et al. 2020, Ferrari D et al. 2020, Wang F et al. 2020, Li Y et al. 2020). Bizim çalışma sonuçlarımıza bakıldığında literatürden farklı olarak Ferritin seviyelerinin normal referans aralığında kaldığı saptanmıştır. Ancak göğüs BT pozitif ve negatif karşılaştırmasında Ferritin seviyelerinin göğüs BT pozitifliği yönünde artmış olması ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bulunması çalışmamızı özellikli kılmaktadır. Bu sonucun, klinisyenler için Covid-19 hastalarında göğüs BT isteme konusunda şüpheye düştüklerinde yönlendirici olabileceği ancak ilave çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Covid-19 klinik şiddeti ile kardiyak etkilenim arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve bunun da yaralanmanın klasik belirteçlerini (troponinler) önemli ölçüde arttırdığına dair yayınlar mevcuttur. Ancak bu konuda yapılmış olan çalışmalara bakıldığında; kardiyak troponin seviyelerindeki artışların CRP ve Ferritin gibi diğer enflamatuvar belirteçlerle ilişkilendirilmesi ve bu durumun da birincil miyokardiyal hasardan daha ziyade Covid-19’da ortaya çıkan enflamatuvar hasar ile ilişkili olduğu

ileri sürülmüştür (Clerkin KJ et al. 2020, Guo T et al. 2020, Lippi G et al. 2020). Bizim çalışma sonuçlarımıza bakıldığında kardiyak troponin seviyelerinin normal sınırlarda olduğu görülmektedir. Bu sonuç çalışmanın yalnızca hastaların ilk başvuru anındaki değerlerini içermesinden kaynaklanmış olabilir.

Covid-19 hastalarında görülen D-dimer yüksekliğinin hastalığa bağlı gelişen koagülopatiden kaynaklı olduğuna ve yüksek serum seviyeleri yüksek tromboembolik risk oluşturduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Ek olarak D-dimer seviyeleri şiddetli Covid-19 hastalarında şiddetli olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (Bompard F et al. 2020, Zhang K et al. 2020, Danwang C et al. 2020). Covid-19 hastalarında kullanılan laboratuvar testlerinden birisi olan D-Dimer serum seviyeleri yapmış olduğumuz çalışmada her ne kadar göğüs BT pozitif olan grupta yükselmiş olsa da normal referans aralığında olup bu sonuç literatürdeki yayınları destekler niteliktedir (Xu XW et al. 2020, Huang C et al. 2020, Yang W et al. 2020).

Son zamanlarda acil servise enfeksiyon şüphesi ile başvuran hastalarda kullanılan enflamatuvar belirteçlerden birisi de Mr-proADM'dir. Bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığında iki ana klinik kullanımın ön plana çıktığı görülmektedir. 1- Mr-proADM değerlerinin  $> 1,5$  nmol/L olan hastalarda antibiyotik tedavisinin erken başlanması önerilmektedir. Çünkü bu kadar yüksek Mr-proADM konsantrasyonlarında hastalığın ciddi ve ilerleme potansiyeline sahip olduğu kabul edilmektedir. 2- Mr-proADM değerleri  $< 0,9$  nmol/L olan hastalar da ise hastaneye yatış ve yeniden başvuru açısından potansiyel bir azalma beklenmektedir (Saeed et al. 2019). Benzer şekilde Montruccio G ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesine yatırılan Covid-19 hastalarında Mr-proADM seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişler ve Mr-proADM'nin Covid-19 hastalarında progresyon ve mortaliteyi ön görmede kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (Montruccio G et al. 2021). Bizim çalışma sonuçlarımıza bakıldığında Mr-proADM seviyelerinin ortalama  $0,54$  pmol/ml düzeylerinde olduğu ve literatürde belirtilen  $< 0,9$  nmol/L'nin altında olduğu görülmektedir. Bu sonuç bizim çalışma grubunda yer alan hastaların Covid-19 açısından daha hafif vakalar olduğu ve neden yalnızca %8'inde yoğun bakım yatış kararı verildiğini açıklayıcı niteliktedir. İlave olarak Mr-proADM seviyeleri ile RT-

PCR testi ve göğüs BT arasında da gruplar arası farklılık bulunmamış olması da bu fikri destekler niteliktedir. Tüm bu sonuçlardan hareketle Mr-proADM seviyelerinin Covid-19'da tanısallık yaklaşım için uygun olmamasına karşın ciddiyet ve yatış gereksinimlerini değerlendirme açısından acil serviste kullanılabileceği ancak bu fikrin ilave çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Literatürde klinik olarak Covid-19'dan şüphelenilen vakalarda tanı koymada kabul edilen en değerli tanısallık tetkik RT-PCR testidir. Ancak RT-PCR testinin bir veya daha fazla negatif çıktığı durumlarda ise klinisyenleri tanıya götüren en değerli tetkik olarak göğüs BT'nin istenmesi önerilmektedir (Hao and Li 2020, Huang P et al. 2020, Xie X et al. 2020, Xu J et al. 2020). Gerçekten de bu konudaki diğer çalışmalara bakıldığında da maruziyet geçmişlerine ve / veya klinik semptomlarına dayalı olarak Covid-19'dan şüphelenilen ve negatif RT-PCR sonuçları olan hastalarda göğüs BT'nin bir tarama aracı olarak kullanılması fikrinin desteklendiği görülmektedir (Fang Y et al. 2020, Ai T et al. 2020).

Covid-19 hastaları her ne kadar farklı klinik tablolar ile başvursalar da en yaygın görülen klinik tablolar arasında pnömoni önde gelmektedir. Covid-19 pnömonisinde tanı için; göğüs BT tetkikinde akciğerlerde kendine özgü infiltrasyonlar ve/veya RT-PCR testinde pozitiflik olması gerekmektedir. Güncel acil servis pratiğinde pnömonilerin şiddet yönlü değerlendirilmesi için hali hazırda kullanılan birçok skorlama sistemi mevcuttur. Bunlardan en fazla kullanılanlar; CURB-65 ve PSI'dir (Satici C et al. 2020). Yang W ve arkadaşlarınınca 149 Covid-19 hastasında yapılan bir çalışmada CURB-65 için yapılan değerlendirmede 134 hastanın sıfır, 15 hastanın ise bir puan aldığı, PSI için yapılan değerlendirmede ise hastaların büyük bir çoğunluğunun (136 hasta) evre I ve II düzeyinde olduğu rapor edilmiştir (Yang W et al 2020). Bizim çalışmamıza bakıldığında ise Covid-19 pnömonisine sahip hasta sayısının 48 olduğu ve bunların CURB-65 için yapılan değerlendirmelerinde  $0,68 \pm 0,95$  (0,00-4,00) puan ortalaması ile düşük risk grubunda yer aldıkları, PSI açısından ise  $2,09 \pm 1,21$  (1,00-5,00) puan ile mortalite açısından artan riski gösteren  $> 3$  değerlerden daha düşük olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar bize Covid-19 pnömonisini değerlendirme açısından her iki skorlama sisteminde



kullanılabileceğine işaret etmektedir. Ancak bu sonucun üzerinde fazla çalışma yapılmamış olması dikkate alınarak ilave çalışmalar ile desteklenmesi gerekir.

Covid-19, klinik olarak çoklu organ yetmezliği ve sepsise de ilerleyebilen bir hastalık olduğundan bu konuda da değerlendirme yapılması faydalı olabilir. Sepsis tanısı koymada halen kullanılan en güncel skorlama sistemi q-SOFA olup, hastaları düşük ve yüksek risk olarak sınıflandırmayı sağlar (Freund Y et al. 2017). Bizim çalışma sonuçlarımıza bakıldığında q-SOFA skorunun ortalama  $0,18 \pm 0,49$  (0,00-3,00) düzeylerinde olduğu ve bu değer tıpkı CURB-65'te olduğu gibi düşük riske karşılık geldiği görülmektedir.

Acil servise başvuran Covid-19 hastalarında nihayi sonlanım taburculuk ve yatış şeklide olabilir. Bu konuda Barbosa CS ve arkadaşlarının yapmış olduğu Covid-19 tanılı 61 hastalık çalışmada hastaların 13'ü acil servisten taburcu edildiği, toplamda 48 hastanın ise hastaneye yatırıldığı ve hastaneye yatırılan hastaların dörtte birinin ise yoğun bakım ünitesine yatırıldığı rapor edilmiştir (Barbosa CS et al. 2020). Ayrıca Xu XW ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada 62 hastanın sadece % 1'inin yoğun bakım ünitesine yatırıldığı ve % 2'sinin ise acil servisten taburcu edildiği bildirilmiştir. (Xu XW et al. 2020). Bizim çalışmamızdaki yoğun bakım yatışlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Ancak taburculuk ve servise yatış kararında gerek klinisyenlerin kişisel kanaatlerinin gerekse de hastanenin o anki durumu gibi faktörlerin devreye girmesi gibi nedenlerden dolayı farklı rakamların ortaya çıkması normal olarak karşılanabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. RT-PCR pozitif hastaların yaş ortalamaları 52,94 ve kadın cinsiyet oranı % 66,7'dir.
2. Covid-19 hastalarının ilk başvuru anındaki en sık görülen şikayetleri sırası ile; kırgınlık ve ateş iken RT-PCR negatif hastalardaki en sık görülen semptom dispnedir.
3. Ek hastalık bakımından Covid-19 hastalarında en sık görülen komorbid hastalıklar HT, DM ve kardiyovasküler hastalıklardır. Ancak RT-PCR pozitif ve RT-PCR negatif hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.
4. RT-PCR pozitif hastalarda solunum sayısı RT-PCR negatif olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olmasına karşın sayının normal referans aralığında kalmış olması solunum sayısı artışının Covid-19'da sık görülmediğinin kanıtıdır.
5. Covid-19 pnömonisi olan (RT-PCR pozitif, Göğüs BT pozitif) hastalarda WBC sayılarının normal hasta grubuna göre belirgin şekilde azalmıştır. Ancak WBC sayılarına bakarak Covid-19 tanısı koymak mümkün değildir. WBC sayılarının göğüs BT pozitif olan grupta negatif olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olması, göğüs BT isteme açısından WBC sayılarının klinisyenlere yol göstericidir.
6. Göğüs BT pnömoni bulgusu olan grupta CRP yükselmesi daha çok görülür.
7. Prokalsitoninin süperinfeksiyon dışında tanısal süreçlere ek bir katkı sağlamaz ve ilk başvuru anında rutin olarak istenmesine gerek yoktur.
8. Göğüs BT pozitif ve negatif karşılaştırmasında Ferritin seviyelerinin göğüs BT pozitifliği yönünde artmış olması ve bunun istatistiksel olarak anlamlı bulunması Covid-19 hastalarında göğüs BT isteme konusunda yönlendirici olabilir.

9. D-Dimer serum seviyeleri normal referans aralığında olsa da göğüs BT pozitif olan grupta anlamlı bir şekilde yükselmiştir.
10. Mr-proADM seviyelerinin Covid-19'da tanısal yaklaşım için uygun olmamasına karşın hastalığın ciddiyetini değerlendirme açısından acil serviste kullanılabilir.
11. CURB-65, q-SOFA ve PSI açısından RT-PCR pozitif ve RT-PCR negatif hastalar arasında fark yoktur.
12. RT-PCR pozitifliği hastane yatış oranları açısından, RT-PCR negatifliği ise acil servisten taburculuk açısından daha anlamlıdır.
13. Göğüs BT pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha çok ileri yaş ve kadın cinsiyet ile ilişkilidir.
14. Göğüs BT sonucunun başvuru şikayetleri ve ek hastalıklar ile ilişkisi yoktur.
15. Göğüs BT pozitifliği nabız ve solunum sayısında artma ve saturasyon değerinde ise düşme ile istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ilişkilidir.
16. q-SOFA ve PSI skorları göğüs BT pozitif hastalarda daha yüksektir ve Covid-19 pnömonisini değerlendirme açısından her iki skora sistemi de kullanılabilir.
17. Göğüs BT pozitifliği hastane yatış oranları açısından, göğüs BT negatifliği ise acil servisten taburculuk açısından daha anlamlıdır.
18. Acil serviste, RT-PCR pozitif ve göğüs BT'sinde pnömoni bulgusu olan hastaların başvuru sırasında Covid-19 pnömonisi mi yoksa bakteriyel bir süper enfeksiyon mu olduğunu anlamamız açısından prokalsitonin ve Mr-proADM kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128.
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E32-E40
- Allaker RP, Grosvenor PW, McAnerney DC, Sheehan BE, Srikanta BH, Pell K, Kapas S. Mechanisms of adrenomedullin antimicrobial action. *Peptides*. 2006 Apr;27(4):661-6.
- Angeletti S, Spoto S, Fogolari M, Cortigiani M, Fioravanti M, De Florio L, Curcio B, Cavalieri D, Costantino S, Dicuonzo G. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS*. 2015 Sep;123(9):740-8.
- 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 Apr 1;11(7):995-998.
- Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 May-Jun;14(3):247-250.
- Barbosa CS, Chaves GWOG, de Oliveira CV, Bachion GH, Chi CK, Cerri GG, Lima TC, Lee HJ. COVID-19 pneumonia in the emergency department: correlation of initial chest CT findings with short-term outcome. *Emerg Radiol*. 2020 Dec;27(6):691-699.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000 Aug;31(2):347-82.

- Beaudette FR, Hudson CB. Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *J Am Vet Med Assoc* 90: 51–60, 1937.
- Bedford J, Enria D, Giesecke J, Heymann DL, Ihekweazu C, Kobinger G, Lane HC, Memish Z, Oh MD, Sall AA, Schuchat A, Ungchusak K, Wieler LH; WHO Strategic and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19: towards controlling of a pandemic. *Lancet* 395: 1015–1018, 2020.
- Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Diao K, Lin B, Zhu X, Li K, Li S, Shan H, Jacobi A, Chung M. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):200463.
- Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, Sanchez O, Lorut C, Chassagnon G, Revel MP. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J*. 2020 Jul 30;56(1):2001365.
- Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1449-1459.
- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2021 Apr 20. *StatPearls Publishing*; 2021 Jan.
- CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):382-386.
- Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Apr;24(7):4016-4026.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, Yip CC, Poon RW, Tsoi HW, Lo SK, Chan KH, Poon VK, Chan WM, Ip JD, Cai JP, Cheng VC, Chen H, Hui CK, Yuen KY. A familial cluster of pneumonia associated

- with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523.
- Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 28;9(1):221-236.
- Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, Xin N, Huang Z, Liu L, Zhang G, Wang J. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol*. 2020 Jun;104(6):748-751.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513.
- Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb 17;525(1):135-40.
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, Ng YY, Chu MY, Chung TWH, Tam AR, Yip CCY, Leung KH, Fung AY, Zhang RR, Lin Y, Cheng HM, Zhang AJX, To KKW, Chan KH, Yuen KY, Leung WK. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):81-95.
- Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, Cui J, Xu W, Yang Y, Fayad ZA, Jacobi A, Li K, Li S, Shan H. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020 Apr;295(1):202-207.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 May 19;141(20):1648-1655.
- Cole SA, Laviada-Molina HA, Serres-Perales JM, Rodriguez-Ayala E, Bastarrachea RA. The covid-19 pandemic during the time of the diabetes pandemic: Likely fraternal twins? *Pathogens* 9: 389, 2020.

- Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;55(3):105923.
- Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 March-April;34(2):327-331.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar;17(3):181-192.
- Daily, H. Academician Zhang Gaiping's Team has Achieved a Number of Staged Results on Novel Coronavirus. Available online: <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1658653081676286071&wfr=spider&for=pc>:
- Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DLA, Robert A, Noubiap JJ. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res*. 2020 Aug 31;8:37.
- Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1339-1340.
- Dongxiao C. Join hands in fighting against the 2019-nCov Epidemic. 2020
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000 Sep 1;87(5):E1-9.
- Drozd B, Andriescu E, Suarez A, De la Garza Bravo MM. Cutaneous cytomegalovirus manifestations, diagnosis, and treatment: a review. *Dermatol Online J* 2019;25.
- Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020 Jun 1;41(3):bnaa011.
- Durmus E, Guneyusu F. Evaluation of re-hospitalized COVID-19 patients in a hospital. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020 Dec;66(12):1690-1695.

- Elke G, Bloos F, Wilson DC, Brunkhorst FM, Briegel J, Reinhart K, Loeffler M, Kluge S, Nierhaus A, Jaschinski U, Moerer O, Weyland A, Meybohm P; SepNet Critical Care Trials Group. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care*. 2018 Mar 21;22(1):79.
- Elsasser TH, Kahl S. Adrenomedullin has multiple roles in disease stress: development and remission of the inflammatory response. *Microsc Res Tech*. 2002 Apr 15;57(2):120-9.
- Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020 Jun;190:62.
- Fan C, Lu W, Li K, Ding Y, Wang J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Infection in COVID-19 Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jan 13;7:563893.
- Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E115-E117.
- Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020 May;19(5):102523.
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23.
- Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1095-1099.
- Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, Occelli C, Feral-Pierssens AL, Truchot J, Ortega M, Carneiro B, Pernet J, Claret PG, Dami F, Bloom B, Riou B, Beaune S; French Society of Emergency Medicine Collaborators Group. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 2017 Jan 17;317(3):301-308.



- Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus : Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* 2019; 73: 529–557
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):2968-80.
- Ghayda RA, Lee J, Lee JY, Kim DK, Lee KH, Hong SH, Han YJ, Kim JS, Yang JW, Kronbichler A, Smith L, Koyanagi A, Jacob L, Shin JI. Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jul 13;17(14):5026.
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):889-890.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BW, Penzar D, Perlman S, Poon LLM, Samborskiy DV, Sidorov IA, Sola I, Ziebuhr J; 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* 5: 536–544, 2020.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, Feldt T, Green G, Green ML, Lescure FX, Nicastri E, Oda R, Yo K, Quiros-Roldan E, Studemeister A, Redinski J, Ahmed S, Bernett J, Chelliah D, Chen D, Chihara S, Cohen SH, Cunningham J, D'Arminio Monforte A, Ismail S, Kato H, Lapadula G, L'Her E, Maeno T, Majumder S, Massari M, Mora-Rillo M, Mutoh Y, Nguyen D, Verweij E, Zoufaly A, Osinusi AO, DeZure A, Zhao Y, Zhong L, Chokkalingam A, Elboudwarej E, Telep L, Timbs L, Henne I, Sellers S, Cao H, Tan SK, Winterbourne L, Desai P, Mera R, Gaggar A, Myers RP,

- Brainard DM, Childs R, Flanigan T. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2327-2336.
- Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. *Gastroenterology* 2020;158:1518–19.
- Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, Li P, Zhou Y, Lin YF, Duan Q, Luo G, Fan S, Lu Y, Feng A, Zhan Y, Liang B, Cai W, Zhang L, Du X, Li L, Shu Y, Zou H. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):656-665.
- Guneysu F, Yurumez Y, Guclu E, Koroglu M, Karacan A, Guner NG, Durgun Y. The diagnostic process of covid-19 in the emergency department: laboratory and imaging methods. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020 Sep 21;66Suppl 2(Suppl 2):58-64. doi: 10.1590/1806-9282.66.S2.58. PMID: 32965358.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.*
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11.
- Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB, Raj VS, Galiano M, Myers R, Godeke GJ, Jonges M, Farag E, Diab A, Ghobashy H, Alhajri F, Al-Thani M, Al-Marri SA, Al Romaihi HE, Al Khal A, Bermingham A, Osterhaus AD, AlHajri MM, Koopmans MP. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis.* 2014 Feb;14(2):140-5.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631-7.

- Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med* 121: 190–193, 1966..
- Hao W, Li M. Clinical features of atypical 2019 novel coronavirus pneumonia with an initially negative RT-PCR assay. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):671-693.
- Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, Megawati D, Hayati Z, Wagner AL, Mudatsir M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health.* 2020 May;13(5):667-673.
- Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus.* 2020 Mar 21;12(3):e7355.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
- Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2021 Jan 7;42(2):206.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497–506, 2020.
- Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, Hu X, Chen J, Liu B. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology.* 2020 Apr;295(1):22-23.
- Huang YC, Lee PI, Hsueh PR. Evolving reporting criteria of COVID-19 in Taiwan during the epidemic. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun;53(3):413-418.

- Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost* 16: 231–241, 2018.
- Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Murray P, De Backer D; ADQI XIV Workgroup. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock*. 2016 Mar;45(3):259-70.
- Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):819-824.
- Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J, Matsuoka H, Kitamura K, Eto T, Matsuo H. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994 Aug 30;203(1):631-9.
- Isumi Y, Shoji H, Sugo S, Tochimoto T, Yoshioka M, Kangawa K. Regulation of adrenomedullin production in rat endothelial cells. *Endocrinology*. 1998;139(3):838–46
- Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 339–341
- Jaimés JA, Millet JK, Whittaker GR. Proteolytic cleavage of the SARSCoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site. *IScience*. 2020;23(6):101212.
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, Fang C, Huang D, Huang LQ, Huang Q, Han Y, Hu B, Hu F, Li BH, Li YR, Liang K, Lin LK, Luo LS, Ma J, Ma LL, Peng ZY, Pan YB, Pan ZY, Ren XQ, Sun HM, Wang Y, Wang YY, Weng H, Wei CJ, Wu DF, Xia J, Xiong Y, Xu HB, Yao XM, Yuan YF, Ye TS, Zhang XC, Zhang YW, Zhang YG, Zhang HM, Zhao Y, Zhao MJ, Zi H, Zeng XT, Wang YY, Wang XH; for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the

- diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020; 7: 4.
- Jougasaki M, Burnett JC Jr. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci.* 2000;66(10):855–72.
- Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update-radiology scientific expert panel. *Radiology* 2020;296(2):E113–E114.
- Khan, M.; Adil, S.F.; Alkhatlan, H.Z.; Tahir, M.N.; Saif, S.; Khan, M.; Khan, S.T. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules* 2021, 26, 39.
- King, A.M., Lefkowitz, E., Adams, M.J. and Carstens, E.B. eds., 2011. Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses (Vol. 9). *Elsevier*.
- Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993 Apr 30;192(2):553-60.
- Kitamura K, Kangawa K, Kojima M, Ichiki Y, Matsuo H, Eto T. Complete amino acid sequence of porcine adrenomedullin and cloning of cDNA encoding its precursor. *FEBS Lett.* 1994 Feb 7;338(3):306-10.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191: 145–147, 2020.
- Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:1003–8.
- Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Aug;56(2):106024.

- Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 48: 1–100, 1997.
- Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, Xu H. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1502-1503.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blečić S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-2261.
- Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 291-300.
- Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel coronavirus disease 2019 (COVID19): the importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol* 2020;104:297–8.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 9: 45, 2020.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-

- converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov 27;426(6965):450-4.
- Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Lab Invest*. 2020; 100(6): 794-800.
- Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020;69:997–1001.
- Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, Wu F, Song ZG, Huang W, Chen J, Hu BJ, Wang S, Mao EQ, Zhu L, Zhang WH, Lu HZ. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1039-1043.
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. In press.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1131-1134.
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):364-374.
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, Luo M, Chen L, Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect* 81: e6– e12, 2020.
- Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, Sun L, Duan Y, Cai J, Westerdahl D, Liu X, Xu K, Ho KF, Kan H, Fu Q, Lan K. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020 Jun;582(7813):557-560.
- Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining ‘host jump’ of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol* 23: 468–478, 2015.

- Luks AM, Swenson ER. Pulse Oximetry for Monitoring Patients with COVID-19 at Home. Potential Pitfalls and Practical Guidance. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Sep;17(9):1040-1046.
- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH: Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000, 31:383-421.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-690.
- Martinez JD, Garza JAC, Cuellar-Barboza A. Going viral 2019: Zika, Chikungunya, and Dengue. *Dermatol Clin* 2019;37:95–105.
- Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 66: 193–292, 2006.
- Mazzota F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Dermatologica Pediatrica* 2020 April 11
- McIntosh K. Coronaviruses: a comparative review. *Curr Top Microbiol Immunol* 63: 85–129, 1974.
- McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 57: 933–940, 1967.
- McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate* Hirsch MS, Bloom A (Eds) Accessed Mar. 2020;5.
- Meltzer MI. Multiple contact dates and SARS incubation periods. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 207-209.



- Michels M, Djamiatun K, Faradz SM, Koenders MM, de Mast Q, van der Ven AJ. High plasma mid-regional pro-adrenomedullin levels in children with severe dengue virus infections. *J Clin Virol*. 2011;50(1):8-12.
- Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, Leopoldi A, Garreta E, Hurtado Del Pozo C, Prosper F, Romero JP, Wirnsberger G, Zhang H, Slutsky AS, Conder R, Montserrat N, Mirazimi A, Penninger JM. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 181: 905–913.e7, 2020.
- Montrucchio G, Sales G, Rumbolo F, Palmesino F, Fanelli V, Urbino R, Filippini C, Mengozzi G, Brazzi L. Effectiveness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: An observational prospective study. *PLoS One*. 2021 Feb 8;16(2):e0246771.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:55-58.
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005;51(10):1823-9.
- Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, Marrie TJ, Obrosky DS, Kapoor WN, Fine MJ: Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 2002, 162:1059-1064
- Neely G, Cabrera R, Hojman L. Parvovirus B19: a DNA virus associated with multiple cutaneous manifestations. *Rev Chilena Infectol* 2018;35:518–30.
- Nicholas J, Beeching TEF, Fowler Robert. *BMJ Best Practice: coronavirus disease 2019 (COVID-19)* (2020).

Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, Dean N, File T, Fine MJ, Gross PA, Martinez F, Marrie TJ, Plouffe JF, Ramirez J, Sarosi GA, Torres A, Wilson R, Yu VL; American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1730-54.

Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghualixingbingxuezhazhi* 2020, 41, 145–151.

Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest* 43: 1027–1031, 2020.

Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020 Jun;295(3):715-721.

Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JI, Gutierrez RA, Gwee SXW, Chua PEY, Yang Q, Ng XY, Yap RK, Tan HY, Teo YY, Tan CC, Cook AR, Yap JC, Hsu LY. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020 Feb 26;9(3):623.

Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, Falco M, Albano G, Menicanti L. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 18: 1747–1751, 2020.

Razzaque MS, Taguchi T. Pulmonary fibrosis: cellular and molecular events. *Pathol Int.* 2003 Mar;53(3):133-45.

Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 May;34(5):e212-e213.

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh

N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP; the Northwell COVID-19 Research Consortium . Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 323: 2052–2059, 2020.

Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020 Apr 9.

Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, van der Does Y, Melander O, Hausfater P, Legramante JM, Claessens YE, Amin D, Rosenqvist M, White G, Mueller B, Limper M, Callejo CC, Brandi A, Macchi MA, Cortes N, Kutz A, Patka P, Yañez MC, Bernardini S, Beau N, Dryden M, van Gorp ECM, Minieri M, Chan L, Rood PPM, Del Castillo JG. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Crit Care*. 2019 Feb 8;23(1):40.

Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Mar-Apr;38(2):337-342.

Samson WK. Adrenomedullin and the control of fluid and electrolyte homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 1999;61:363–89.

Satici C, Demirkol MA, Sargin Altunok E, Gursoy B, Alkan M, Kamat S, Demirok B, Surmeli CD, Calik M, Cavus Z, Esatoglu SN. Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Sep;98:84-89.

Schalk AF, Hawn MC. An apparently new respiratory disease of baby chicks. *J Am Vet Med Assoc* 78: 413–422, 1931.

Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein : Current knowledge. *Virology* 2019; 16: 69

- Shaffer L. 15 drugs being tested to treat COVID-19 and how they would work. *Nat Med*. 2020 May 15.
- Shah B, Modi P, Sagar SR. In silico studies on therapeutic agents for COVID-19: Drug repurposing approach. *Life Sci* 2020; 252: 117652
- Shen ZJ, Lu N, Gao LL, Lv J, Luo HF, Jiang JF, Xu C, Li SY, Mao JJ, Li K, Xu XP, Lin B. Initial chest CT findings in COVID-19: correlation with clinical features. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020 Aug.;21(8):668-672.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425–34.
- Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, Zheng M, Yang B, Chen Z An overview of COVID-19, *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)* 2020 21(5):343-360.
- Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against lifethreatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020;209:107512.
- Simon TP, Martin L, Doemming S, Humbs A, Bruells C, Kopp R, Hartmann O, Struck J, Bergmann A, Marx G, Schuerholz T. Plasma adrenomedullin in critically ill patients with sepsis after major surgery: A pilot study. *J Crit Care*. 2017 Apr;38:68-72.
- Smith JG, Newton-Cheh C, Hedblad B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Distribution and correlates of midregional proadrenomedullin in the general population. *Clin Chem*. 2009;55(8):1593–5.
- Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, Ling Y, Jiang Y, Shi Y. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia. *Radiology* 2020; 295: 210-217.
- Spoto S, Cella E, de Cesaris M, Locorriere L, Mazzaroppi S, Nobile E, Lanotte AM, Pedicino L, Fogolari M, Costantino S, Dicuonzo G, Ciccozzi M, Angeletti S. Procalcitonin and MR-Proadrenomedullin Combination with SOFA and qSOFA Scores for Sepsis Diagnosis and Prognosis: A Diagnostic Algorithm. *Shock*. 2018 Jul;50(1):44-52.

- Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Miedinger D, Leuppi J, Müller C, Bingisser R, Struck J, Müller B, Tamm M. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest*. 2008 Aug;134(2):263-272.
- Sugo S, Minamino N, Shoji H, Kangawa K, Kitamura K, Eto T. Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;203(1):719-26.
- Sun Y, Liu L, Pan X, Jing M. Mechanism of the action between the SARS-CoV S240 protein and the ACE2 receptor in eyes. *Int J Ophthalmol* 2006;6:783-6
- Suzuki Y., Itoh H., Katagiri F., Sato F., Kawasaki K., Sato Y., Sato Y., Mimata H., Takeyama M. Relationship between plasma mid-regional pro-adrenomedullin level and resistance to antihypertensive therapy in stable kidney transplant recipients. *Peptides*. 2013;48:45-48.
- Tanu Singhal. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics* 2020;87(4):281-286.
- Talero E, Di Paola R, Mazzon E, Esposito E, Motilva V, Cuzzocrea S. Antiinflammatory effects of adrenomedullin on acute lung injury induced by Carrageenan in mice. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:717851.
- Tang A, Tong ZD, Wang HL, Dai YX, Li KF, Liu JN, Wu WJ, Yuan C, Yu ML, Li P, Yan JB. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):1337-1339.
- Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog*. 2020 May 22;16(5):e1008536.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-7

- Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, Duan Y, Zhang H, Wang Y, Qian Z, Cui J, Lu J. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev.* 2020 Mar 3:nwaa036.
- Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. The laboratory diagnosis of COVID-19 infection: current issues and challenges. *J Clin Microbiol* 2020 Apr 3.
- Temmesfeld-Wollbruck B, Hocke AC, Suttorp N, Hippenstiel S. Adrenomedullin and endothelial barrier function. *Thromb Haemost.* 2007;98(5):944–51.
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Jun 25;382(26):2574-2576.
- Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J* 1: 1467–1470, 1965.
- Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet* 1: 76–77, 1966.
- Valenzuela Sanchez F., Valenzuela Mendez B., Bohollo de Austria R., Rodríguez Gutierrez J., Jaen Franco M., González García M., Jareño Chaumel A. Diagnostic and Prognostic Usefulness of Mid-Regional pro-Adrenomedullin Levels in Patients with Severe Sepsis. *Intensive Care Med. Exp.* 2015;3(Suppl. 1):A306.
- Van Der Hoek, L.; Pyrc, K.; Jebbink, M.F.; Vermeulen-Oost, W.; Berkhout, R.J.; Wolthers, K.C.; Wertheim-van Dillen, P.M.; Kaandorp, J.; Spaargaren, J.; Berkhout, B. Identification of a new human coronavirus. *Nat. Med.* 2004, 10, 368–373.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1564-1567.

- Vastag B. Old drugs for a new bug: influenza, HIV drugs enlisted to fight SARS. *JAMA* 2003;290:1695–1696.
- Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* 76: 14–20, 2020.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94:7.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395: 470-473.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061-1069.
- Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, Liu W, Zhu Y, Lin Q, Mao L, Fang M, Zhang H, Sun Z. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight.* 2020 May 21;5(10):e137799
- Wang K, Kang S, Tian R, Zhang X, Zhang X, Wang Y. Imaging manifestations and diagnostic value of chest CT of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the Xiaogan area. *Clin Radiol.* 2020 May;75(5):341-347.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271.
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;92:568– 76.
- Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, Dong N, Tong Q. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv.*

- Wilson DC, Schefold JC, Baldira J, Spinetti T, Saeed K, Elke G. Adrenomedullin in COVID-19 induced endotheliitis. *Crit Care*. 2020;24(1):411.
- Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, Lui MM, Lee JCY, Chiu KW, Chung TW, Lee EYP, Wan EYF, Hung IFN, Lam TPW, Kuo MD, Ng MY. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E72-E78.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367: 1260–1263, 2020.
- Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, Wang Q, Xu Y, Li M, Li X, Zheng M, Chen L, Li H. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020 May;10(5):766-788.
- Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 May 1;138(5):575-578.
- Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, Li Q, Gu S, Xu T, Li Y, Lu B, Zhan Q. Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):1324-1326.
- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:18-22.
- Xiao AT, Tong YX, Gao C, Zhu L, Zhang YJ, Zhang S. Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: A descriptive study. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104346.
- Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020:200343.
- Xu J, Wu R, Huang H, Zheng W, Ren X, Wu N, Ji B, Lv Y, Liu Y, Mi R. Computed Tomographic Imaging of 3 Patients With Coronavirus Disease 2019



Pneumonia With Negative Virus Real-time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Test. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):850-852.

Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Li SB, Wang HY, Zhang S, Gao HN, Sheng JF, Cai HL, Qiu YQ, Li LJ. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020 Feb 19;368:m606.

Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422.

Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 47: 193–199, 2010.

Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, Dai J, Sun Q, Zhao F, Qu J, Yan F. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect*. 2020 Apr;80(4):388-393.

Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-481.

Yang Y, Lu Q, Liu M, Wang Y, Zhang A, Jalali N, Dean N, Longini I, Halloran ME, Xu B, Zhang X. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *medrxiv*. 2020 Jan 1.

Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:945-946.

Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: Is faecal–oral transmission of SARSCoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:335–7.

- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol* 215: 108427, 2020.
- Zhang J, Wang S, Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):680-682.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730-1741.
- Zhang K, Liu X, Shen J, Li Z, Sang Y, Wu X, Zha Y, Liang W, Wang C, Wang K, Ye L, Gao M, Zhou Z, Li L, Wang J, Yang Z, Cai H, Xu J, Yang L, Cai W, Xu W, Wu S, Zhang W, Jiang S, Zheng L, Zhang X, Wang L, Lu L, Li J, Yin H, Wang W, Li O, Zhang C, Liang L, Wu T, Deng R, Wei K, Zhou Y, Chen T, Lau JY, Fok M, He J, Lin T, Li W, Wang G. Clinically Applicable AI System for Accurate Diagnosis, Quantitative Measurements, and Prognosis of COVID-19 Pneumonia Using Computed Tomography. *Cell*. 2020 Jun 11;181(6):1423-1433.e11
- Zhang W, Guo L, Liu D, Xu G. The dynamic properties of a brain network during working memory based on the algorithm of cross-frequency coupling. *Cogn Neurodyn*. 2020 Apr;14(2):215-228.
- Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, Zhou X, Jiang W, Zhao YQ, Zhang SY, Li TS. [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020 Mar 28;41(0):E006. Chinese.
- Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *The Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e428–e36.
- Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, Li PH, Tan SY, Chang Q, Xie JP, Liu XQ, Xu J, Li DX, Yuen KY, Peiris, Guan Y. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003 Oct 25;362(9393):1353-8.

- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team . A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382: 727–733, 2020.
- Zhu W, Xie K, Lu H, Xu L, Zhou S, Fang S. Initial clinical features of suspected coronavirus disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *Journal of Medical Virology*. 2020.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 14: 185–192, 2020.

## EKLER (FORM 1)



COVİD HASTA DEĞERLENDİRİLME FORMU				BARKOD	
Yaş (yıl)		Cinsiyet	<input type="checkbox"/> Erkek	<input type="checkbox"/> Kadın	
<b>Başvuru Şikâyeti</b>					
<b>Ek Hastalık</b>		<b>Vital bulgular</b>			
<input type="checkbox"/> Ateş	<input type="checkbox"/> DM	Tansiyon			
<input type="checkbox"/> Öksürük	<input type="checkbox"/> HT	Nabız			
<input type="checkbox"/> Boğaz Ağrısı	<input type="checkbox"/> Kardiyovasküler Hastalıklar	Satürasyon			
<input type="checkbox"/> Nefes Darlığı	<input type="checkbox"/> Kronik Akciğer Hastalıkları	Ateş			
<input type="checkbox"/> Kas/Eklemler Ağrıları	<input type="checkbox"/> İmmünespresif Durumlar	Solunum S.			
<input type="checkbox"/> Kırıklık	<input type="checkbox"/> Sigara Kullanımı				
<input type="checkbox"/> Karın Ağrısı/İshal	<input type="checkbox"/> Diğer.....				
<b>Semptom başlama süresi:</b>					
<b>Laboratuvar</b>					
<b>Bilgisayarlı Tomografi</b>					
<input type="checkbox"/> WBC	<input type="checkbox"/> CRP	<input type="checkbox"/> Pnömoni bulgusu yok			
<input type="checkbox"/> Prokalsitonin	<input type="checkbox"/> D Dimer	<input type="checkbox"/> Tek lob tutulumu var			
<input type="checkbox"/> Troponin	<input type="checkbox"/> Pro-ADM	<input type="checkbox"/> Multilober tutulum var			
<input type="checkbox"/> Ferritin	<input type="checkbox"/> Laktat				
<b>CURB65</b>			<b>PSI</b>		
<input type="checkbox"/> Konfüzyon		<input type="checkbox"/> E/ Yaş	<input type="checkbox"/> Isı <35 yada ≥ 40 °C		
<input type="checkbox"/> Üre > 42.8 mg/dl		<input type="checkbox"/> K/ Yaş - 10	<input type="checkbox"/> Nabız ≥ 125/dk		
<input type="checkbox"/> Solunum sayısı ≥ 30/dk		<input type="checkbox"/> Huzurevide kalmak	<input type="checkbox"/> BUN ≥ 30 mg/dl		
<input type="checkbox"/> Kan basıncı (S< 90 mmHg / D≤ 60 mmHg)		<input type="checkbox"/> Tümör varlığı	<input type="checkbox"/> Na < 130 mmol/L		
<input type="checkbox"/> Yaş ≥ 65		<input type="checkbox"/> KC hastalığı	<input type="checkbox"/> Glukoz ≥250 mg/dl		
		<input type="checkbox"/> KKY	<input type="checkbox"/> Htc < %30		
<b>qSOFA</b>		<input type="checkbox"/> KVH – SVH	<input type="checkbox"/> Arter pH < 7.35		
<input type="checkbox"/> Anormal bilinç durumu		<input type="checkbox"/> Renal hastalık	<input type="checkbox"/> PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg		
<input type="checkbox"/> Solunum sayısı ≥ 22/dk		<input type="checkbox"/> Mental bozukluk	<input type="checkbox"/> SaO <sub>2</sub> < %90		
<input type="checkbox"/> Sistolik kan basıncı ≤ 100 mmHg		<input type="checkbox"/> SS ≥ 30/dk	<input type="checkbox"/> Plevral effüzyon		
		<input type="checkbox"/> S < 90 mmHg			

RT-PCR		Klinik sonlanım	
<input type="checkbox"/> Pozitif		<input type="checkbox"/> Taburcu	
<input type="checkbox"/> Negatif		<input type="checkbox"/> Yatış – Servis	
		<input type="checkbox"/> Yatış – Yoğun Bakım	

