T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SARS-CoV-2 PNÖMONİSİ İLE DİĞER VİRAL PNÖMONİLERİN KLİNİK, LABORATUVAR, RADYOLOJİK VE PROGNOSTİK VERİLER IŞIĞINDA KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. NUR YALMAN

İSTANBUL

2022

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SARS-CoV-2 PNÖMONİSİ İLE DİĞER VİRAL PNÖMONİLERİN KLİNİK, LABORATUVAR, RADYOLOJİK VE PROGNOSTİK VERİLER IŞIĞINDA KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. NUR YALMAN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. ELİF TORUN PARMAKSIZ

İSTANBUL

2022

TEŞEKKÜRLER

Sayın hastane başhekimimiz ve Göğüs Cerrahisi Kliniği İdari ve Eğitim sorumlusu Prof. Dr. Recep DEMİRHAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak Göğüs Hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen çok değerli hocam Prof. Dr. Sevda CÖMERT'e,

Tez çalışma boyunca desteğini her daim yanımda hissettiğim tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren çok değerli hocam Doç. Dr. Elif Torun Parmaksız'a,

Eğitimime katkıda bulunan, desteğini ve emeğini esirgemeyen ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm değerli uzmanlarıma,

Asistanlık eğitim sürecim sırasında beraber çalışma fırsatı bulduğum ve her biriyle derin dostluk kurup bunun için büyük mutluluk duyduğum çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Ekip olarak büyük keyifle çalıştığım tüm hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma,

Yaşamımın her anında yanımda olan, sevgi ve fedakarlıkları ile bana destek olan aileme,

Sonsuz teşekkürler…

Dr. Nur Yalman

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……..i

ÖZET…… iii

ABSTRACT…….....vi

KISALTMALAR……...viii

TABLO DİZİNİ……...xi

ŞEKİL DİZİNİ……...xii

1.GİRİŞ VE AMAÇ…….……...……..1

2.GENEL BİLGİLER……...……..……..2

2.1 Viral pnömoniler……..…….…….……2

2.1.1. Viral Pnömoni: Etiolojisi……....2

2.1.2. Viral Pnömoni: Epidemiyoloji……....4

2.1.3. Viral Pnömoni: Patofizyolojisi…….……...…5

2.1.4. Viral Pnömoni: Klinik Özellikleri……..……....5

2.1.5. Viral Pnömoni: Tanısı……...……...…6

2.1.6. Viral Pnömoni: Tedavi……...….8

2.1.7. Viral Pnömoni: Ayırıcı Tanı……...9

2.1.8. Viral Pnömoni: Komplikasyon…….....10

2.2 COVİD-19……..……..10

2.2.1. Epidemiyoloji……....11

2.2.2. Covid-19 Mikrobiyolojik Özellikleri……...….11

2.2.3. Covid-19 İmmünolojisi…….14

2.2.4. Covid-19 Patogenezi…….16

2.2.5. Covid-19 Hastalığının Klinik Özellikleri……..17

2.2.6. Covid-19 Hastalığı Laboratuvar Parametreleri……..19

2.2.7. Covid-19 Pnömonisi Görüntüleme Yöntemleri…….22

2.2.8. Covid-19 Tanısında Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri……...26

2.2.9. Covid-19 Tanısında Antijen Testi…….28

2.2.10. Covid-19 Tanısında Antikor Testi……...28

2.2.11. Covid-19 Tedavisi……...…28

2.2.12. COVID-19 Hastalarında Mortaliteyi Etkileyen Faktörler……..….33

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER…….…...33

3.1 HASTA SEÇİMİ……...33

3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ……...…35

4. BULGULAR……..….35

5. TARTIŞMA…….57

6. SONUÇLAR……...62

7. KAYNAKLAR……65

ÖZGEÇMİŞ……....68

ÖZET

SARS-CoV-2 PNÖMONİSİ İLE DİĞER VİRAL PNÖMONİLERİN KLİNİK, LABORATUVAR, RADYOLOJİ VE PROGNOZ VERİLER IŞIĞINDA KARŞILAŞTIRILMASI

GİRİŞ: Toplum kaynaklı pnömoni bakteriyel enfeksiyon ile olduğu gibi viral enfeksiyon ile de olabilir. Viral pnömoniye neden olan birçok virüs vardır, bunlar genel olarak iki gruba ayrılıyor, DNA ve RNA virüsler. Viral pnömoni nedenleri arasında yer alan en önemli virüsler İnfluenza (A, B, C) virüs, Human metapneumovirüs, Rhinovirüs, Adenovirüs ve Coronavirüs'tür. Coronavirüsler, soğuk algınlığı gibi hafif bir hastalık tablosuna neden olabildikleri gibi, ARDS gibi ağır klinik tablolara da neden olabilmektedirler. SARS-CoV ilk defa 2003 yılında ortaya çıkmış olup yüzlerce insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur. Yaklaşık 10 yıl sonra MERS-CoV ilk defa 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıkmıştır. 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. Etyolojisi daha sonra SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Ve hastalığa Covid-19 ismi verilmiştir. DSÖ, 11 Mart tarihini küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır. Bu çalışmada Covid-19 pnömonisi ile Covid dışı viral pnömonilerin klinik, laboratuar, radyolojik ve prognostik verilerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: Çalışmamız hastane tabanlı, tek merkezli olan retrospektif bir çalışma olup dosya taraması yapılmıştır. Ocak 2018-Ocak 2021 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde viral pnömoni ön tanısı ile yatırılan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmamıza viral pnömoni düşünülen ve yatış kriterleri taşıyan hastalardan yatış sırasında nazofarenks ve orofarenks sürüntüsü solunum paneli testinin sonucu

pozitif olan veya Covid-19 PCR sürüntü sonucu pozitif olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları incelenmiş olup verileri kaydedilmiştir. Hastaların özgeçmişleri, şikayetleri, Sigara öyküsü, eşlik eden komorbid hastalıkları, Yatışlarında SpO_2 değerleri, Yatış gün sayısı, sonrasında yoğun bakım ihtiyaçlarının olup olmadığı, yoğun bakım ihtiyaçları oldu ise, kaç gün yoğun bakımda kaldıkları, Laboratuvar bulguları, görüntüleme bulguları, Yatış süresinde verilen ilaçları, Antibiyotik ihtiyaçları olup olmadığı, verildi ise kaç tane antibiyotik aldıkları incelenmiştir. Son olarak hastaların sonuçlarına bakılmıştır, şifa ile taburcu olup olmadıkları, mortaliteleri ve yoğun bakım ihtiyaçları olup olmadığı kayıt altına alındıktan sonra taburculukta SpO_2 değerleri kaydedilmiştir. Tüm bu veriler ışığında hastalar iki gruba bölünüp, Covid-19 ve Covid dışı viral pnömoni olarak iki grup bu veriler ışığında karşılaştırılmış ve aralarındaki fark tespit edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamız %50,5'i(n=52) kadın, %49,5'i (n=51) erkek, toplam 103 olguyla yapılmıştır, yaşları 17 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalama 62,64±16,43 yaştır. Araştırmaya katılan olguların %71,8'inde (n=74) immünsüpresyon görülmektedir. Olguların %40'ı (n=26) sigara içmektedir. Çalışmada %41,7 (n =43) Covid-19 vakası ve %58,3 (n=60) CDVP olgusu mevcuttur. Solunum panel test sonucuna bakıldığında en yüksek oranda %36,8 ile İnfluenza A/H1-2009 saptanmıştır. Gruplara göre olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. CDVP grubundaki olguların yaşları daha yüksek saptanmıştır (p=0.008). İmmünsüprisyon anlamlı bir şekilde CDVP'erde daha yüksek oranda saptanmıştır (p=0.001). Semptom açısından kıyaslandığında öksürük (p=0.001) ve ateş (p=0.003) CDVP'lerde, miyalji ise (p=0.001) Covid-19 pnömonilerinde daha yüksek saptanmıştır. Ek hastalıklar ise genel olarak CDVP'lerde daha sık eşlik ettiği saptanmıştır (p=0.002). Yatış süresi CDVP'lerde daha uzun saptanmıştır (p=0.001). Yatış ve taburculuk SpO2 değeri CDVP'lerde daha düşük saptanmıştır (p=0.001). Laboratuvar bulguları kıyaslandığında Covid-19 hastaları daha çok lökopenic (p=0.002), nötropenic (p=0.001) ve lemfopenic (p=0.03) saptanmıştır. CDVP'ler ise daha çok anemic (p=0.04) saptanmıştır. Troponin, üre, total bilirubin, INR ve CRP değerleri CDVP'lerde daha yüksek saptanmıştır (p<0.006). Radyolojik olarak kıyaslandığında Covid-19 hastalarında daha çok tek taraflı tutulum, periferik tutulum

saptanmıştı (p=0.002). Konsolidasyon, hava-bronkogram ve nodüller daha çok CDVP'lerde görülmüştür (p=0.001). CDVP'lerin daha çok antibiyotik ihtiyacı olduğu saptanmıştır (p=0.001). Prognoz ve mortalite açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.07).

SONUÇ: Sonuç olarak; Covid-19 pnömonisinin CDVP'den radyolojik olarak belirgin farkı olup, klinik olarak bazı semptomlarda farklılık göstermektedir. Laboratuvar değerlerinde de farklılıklar saptanmıştır. Bu durumun, hastalığın tanısında ve ayırıcı tanısında faydalı olacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte, prognoz açısından viral ajanlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

ABSTRACT

COMPARİSİON OF PNEUMONİA CAUSED BY COVİD-19 AND PNEUMONİA CAUSED BY OTHER RESPİRATORY VİRUSES İN TERM OF CLİNİCAL FEATURE, RADYOLOGY, LABORATORY FİNDİNGS, AND PROGNOSİS

OBJECTİVES:

Community-acquired pneumonia can be caused by either viruses or bacteria. Viral pneumonia can be caused by two groups of viruses, they are DNA and RNA viruses. The most common viruses that can cause pneumonia are Influenza (A, B, C) virus, Human metapneumovirus, Rhinovirus, Adenovirus, and Coronavirus. Coronavirus can cause mild diseases like the common cold, or it can cause severe symptoms and diseases like ARDS. SARS-CoV first appeared in 2003 and caused high mortality. Then after 10 years it appeared again in Saudi Arabia and was called MERS-CoV in 2012. On 31 December 2019 world health organization reported cases of pneumonia with unknown causes in China in Wuhan city. Then they named the etiology (SARA-CoV-2) and named the disease (Covid-19). World health organization declared a Pandemic on 11 March 2021. In our study, we decided to compare Covid-19 with other types of viral pneumonia in terms of clinical features, laboratory findings, radiological, and prognosis.

MATERİALS AND METHODS:

Our study was a hospital-based, retrospective study made at one center. Patients admitted with suspected viral pneumonia to our hospital between January 2018- and January 2021 are collected. We collect patients that are admitted, their respiratory panel test or Covid-19 PCR test was positive. We record their history, complaints, smoking history, their comorbid conditions, their SpO2 at admission and on discharge,

duration of admission, if they needed intensive care unit (ICU) or not, duration of admission to ICU, laboratory findings, Radiological findings, the treatment that they received on admission and if they need antibiotics or not, and at last their results if they discharged or not and their mortality. our patients are divided into two groups, Covid-19 and other respiratory viral pneumonia and we compared them in In terms of all of this information.

RESULTS:

In our study, there were 103 patients. %50,5 (n=52) of them were female and the rest were male. Their age was 62.64+- 16,43. %71,8 were immunocompromised, %40 were smokers. %41,7 of them were Covid-19 and %58,3 were other viral pneumonia. As a respiratory panel test result, %36.8 were influenza A/H1-2009. When two groups were compared, other viral pneumonia was older (p=0.008), more immunocompromised (0.001), and more associated with chronic disease (p=0.002). They have more fever (p=0.003) and cough (p=0.001) and less myalgia (p=0.001). Covid-19 has less duration of admission (p=0.001), and less hypoxia (p=0.001). About laboratory findings, Covid-19 has more leucopenia (p=0.002), neutropenia (p=0.001),and lymphopenia (p=0.03), but less anemic (p=0.04). Troponin, urea, total bilirubin, INR, and CRP were high in other viral pneumonia ($p<0.006$). About radiological findings, the lesions in Covid-19 were more peripheric and focal than in other viral pneumonia (p=0.002) while consolidations and air-bronchogram and nodules were found more in other viral pneumonia (p=0.001). Covid-19 needs fewer antibiotics than other viral pneumonia (p=0.001). Regarding prognosis and mortality, there was no big difference between them (p=0.07).

CONCLUSİON:

As a result, we found that there is a big difference in between these two groups in terms of radiological findings, some differences in terms of laboratory findings, and their symptoms that will help to differentiate Covid-19 from other types of viral pneumonia. But there was no difference in terms of prognosis.

KISALTMALAR

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

RNA: Ribonükleik Asit

MERS: Middle East Respiratory Syndrome

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

MERS CoV: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirüs

SARS CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirüs

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Covid-19: Coronavirüs 2019

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirüs 2

RSV: Respiratory Syncytial Virüs

CMV: Cytomagalovirüs

HIV: Human İmmunodeficiency Virüs

HSV: Herpes Simplex Virüs

HPV: Human Papilloma Virüs

VS: Varicella Zoster Virüs

CD4: Yardımcı T Lenfosit Helper Hücreleri

CD8: Sitotoksik T Lenfosit Hücreleri

CRP: C- Reaktif Protein

PCT: Procalsitonin

PCR: Polimerase Chain Reaction

ELISA: Enzyme Linked İmmunoSorbent Assay

BT: Bilgisayarlı Tomografi

ARDS: Acute Respiratory Distress Sendrome

İFN: İnterferone

NSP: Nonstructural Protein

ACE-2: Angeotensin Converting Enzyme-2

NK: Natural Killer

R_0: Hastalık Bulaştırma Katsayısı

TMPRSS2: Transmembrane Protease Serine 2

LDH: Laktatdehidrogenaz

CK: kreatinin Kinaz

IL-6: İnterlükin 6

DIC: Dissemine İntravasküler Koagulasyon

APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

PT: Protrombin Zamanı

ERS: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Pro-BNP: Pro-Brain Natriüretik Peptid

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

PAAG: Posteroanterior Akciğer Grafisi

USG: Ultrasonografisi

MRI: Manyetik Rezonans İmage

DG: Direkt Grafi

NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi

MODS: Multiorgan Yetmezlik Sendrom

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

KOAH: Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı

DM: Diyabetes Mellitüs

IVIG: İntravenöz İmmünoglobulin

NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

ECMO: Ekstrakorporal Membran Oksijinasyonu

CDVP: Covid Dışı Viral Pnömoni

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKY: kronik Kalp Yetmezliği

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

HGB: Hemoglobin

PLT: Trombosit

WBC: White Blood Cell (beyaz küre)

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: CO-RADS Sistemi

Tablo 2: Çalışmada Hariç Tutulma Kriterleri

Tablo 3: Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Tablo 4: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Tablo 5: Semptom Gösteren Olguların Dağılımı

Tablo 6: Ek Hastalıkların Dağılımı

Tablo 7: Yatışa İlişkin Bulguların Dağılımı

Tablo 8: Laboratuar Verilerinin Dağılımı

Tablo 9: Radyolojik Bulguların Dağılımları

Tablo 10: Kullanılan İlaçların Dağılımı

Tablo 11: Olguların Son Durumlarının Dağılımı

Tablo 12: CDVP Solunum Paneli Test Sonuçları Dağılımı

Tablo 13: Gruplara Göre Olguların Tanımlayıcı Özeliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 14: Gruplara Göre Semptom Gösteren Olguların Karşılaştırılması

Tablo 15: Gruplara Göre Ek Hastalığı Olan Olguların Karşılaştırılması

Tablo 16: Gruplara Göre Yatış Yapan Olguların Karşılaştırılması

Tablo 17: Gruplara Göre Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması

Tablo 18: Radyolojik bulguların Gruplara Göre Karşılaştırılması

Tablo 19: Gruplara Göre Olgulara Verilen İlaçların Karşılaştırılması

Tablo 20: Gruplara Göre Olguların Son Durumlarının Karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Grupların Dağılımı.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toplum kaynaklı pnömoni bakteriyel enfeksiyon ile olduğu gibi viral enfeksiyon ile de olabilir (1,2,3,4). Viral pnömoniye neden olan birçok virüs vardır, bunlar genel olarak iki gruba ayrılıyor, (deoksiribo nükleik asit, DNA) ve (ribonükleik asit, RNA) virüsler. Viral pnömoni nedenleri arasında yer alan en önemli virüsler İnfluenza (A, B, C) virüs, Human metapneumovirüs, Rhinovirüs, Adenovirüs ve Coronavirüs'tür (2,3,4).

Coronavirüsler, soğuk algınlığı gibi hafif bir hastalık tablosuna neden olabildikleri gibi, orta doğu solunum sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS), ve ağır akut solunum sendromu (severe acute respiratory syndrome, SARS) gibi ağır klinik tablolara da neden olabilmektedirler (1,5).

Araştırmalar sonucunda, (SARS coronavirüs, SARS-CoV)'un misk kedilerinden, (MERS coronavirüs, MERS-CoV)'un ise tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı saptanmıştır (1,5).

SARS-CoV ilk defa 2003 yılında ortaya çıkmış olup yüzlerce insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur. Yaklaşık 10 yıl sonra MERS-CoV ilk defa 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıkmıştır (5). 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı Covid-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS-CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (5).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Covid-19 salgınını 30 Ocak'ta "uluslararası boyut'ta halk sağlığı acil durumu" olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin

dışında 113 ülkede Covid-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır (5).

Viral hastalıklar asemptomatik olabildiği gibi multi sistem tutulumu nedeniyle ateş, öksürük, nefes darlığı, bulantı, kusma ishal gibi çeşitli semptomlara neden olabilir. En çok solunum sistemini tutar ve üst solunum yolu enfeksiyonu, akut bronşit, pnömoni ile seyredebilir (1,5).

Bu çalışmada Covid-19 pnömonisi ile Covid dışı viral pnömonilerin klinik, laboratuar, radyolojik, tedavi ve prognoz verilerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİRAL PNÖMONİLER

Toplum kaynaklı pnömoni bakteriyel enfeksiyon ile olduğu gibi viral enfeksiyon ile de olabilir. Viral pnömoni alveol içerisinde enflamasyona neden olan bir hastalıktır. Daha çok influenzaya maruz kalanlarda görülür (2,3). Viral pnömoniye neden olan çok çeşit virüs vardır ve klinik belirtisi ve tanı yöntemleri benzer saptandığı için bir arada ele alınmıştır (2,3,4).

2.1.1. Viral Pnömoni: Etiolojisi

Viral pnömoniye neden olan birçok virüs vardır, bunlar genel olarak iki gruba ayrılıyor, DNA ve RNA virüsler, bu virüsler viral pnömoniye neden olmaktadır; (2,3,4,)

1- Respiratory syncytial virüs (RSV): (RNA), çocuklarda en çok influenza nedenlerindendir.

2- Rhinovirüs: (RNA), pnömoniye sık neden olmasada, tüm yaş gruplarında üst solunum yolu enfeksiyonuna en çok neden olan virüstür.
3- İnfluenza A, B, C virüs: (RNA), viral pnömoniler arasında en çok mortaliteye neden olan virüs, influenza A virüsüdür. 2 tip influenza A vardır, biri kuş gribine neden olan (H5N1), diğeri de domuz gribine neden olan (H1N1).
4- Human metapneumovirüs: (RNA), SARS salgınından sorumlu tutulan virüstür.
5- Parainfluenza virüs tip 1, 2, 3, 4: (RNA), daha çok çocuklarda pnömoniye neden olmaktadır.
6- Human bocavirüs Coronavirüs: (RNA), bu virüs özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde pnömoniye neden olmaktadır. Coronavirüsün birkaç tipi vardır, bunlardan birisi SARS'a neden olmuştur, diğeri ise MERS'e neden olmuştur.
7- Adenovirüs: (DNA), bu virüs çoğunlukla solid organ nakil olanlarda ve kemik ilik nakil olanlarda pnömoniye neden oluyor.
8- Enterovirüs: (RNA), bu virüs daha çok barsak iltihaplara neden olur, nadiren pnömoniye neden olur.
9- Varicella zoster virüs: (DNA), bu virüs çocuklarda suçiçeği sonrası pnömoniye neden olabilir, erişkinlerde de HIV tanısı olan hastalarda zona sonrası pnömoniye neden olabilir.
10- Hantavirüs: (RNA), bu bir zoonotik virüs olup farelerden insana geçip ciddi pnömoniye neden olmaktadır.
11- Parechoviruses Epstein-Barr virüs (EBV): (DNA), nadiren pnömoniye neden olmaktadır.
12- Human herpesvirüs 6 and 7: (DNA).
13- Herpes simplex virüs: (DNA), her iki tipi, tip I ve tip II HSV nadiren de olsa bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoniye neden olabilir.
14- Minimi virüs cytomagalovirüs (CMV): (DNA), bu virüs bağışıklığı baskılanmış kişilerde pnömoniye neden olmaktadır, özellikle kemik ilik nakil olanlarda, solid organ nakil olanlarda ve HIV tanısı olup CD <100 olan hastalarda pnömoni nedeni olabilir.

15- Measles: (RNA), daha çok çocuklarda pnömoniye neden olur.
16- Middle East Respiratory Syndrome (MERS) (Coronavirüs): (RNA), bu bir coronavirüs tipidir, ilk orta doğuda ortaya çıkmış olup ciddi pnömoniye neden olmuştur.
17- Sever Akute Respiratory Syndrome (SARS) (Metapneumovirüs): (RNA), bu bir coronavirüs tipidir, ciddi pnömoniye neden olmuştur.

2.1.2. Viral Pnömoni: Epidemiyoloji

Bir takım epidemiyolojik faktörler viral pnömoni tanısını koymakta yardımcı oluyor (6,7,8), bunlar;

- **Yaş:** Viral pnömoniler bağışıklığı düşük olan çocuk ve yaşlılarda daha çok saptanır.
- **Gebelik:** Gebelikte de viral pnömoni riski vardır ve bunu önlemek için inaktive influenza aşısı gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde önerilir.
- **Bağışıklık durumu:** Bağışıklık sistemin düşük olmasına neden durumlar vardır, şunlar;
  - Kemoterapi veya radyoterapi alan malign tanılı hastalar.
  - Bağışıklığı baskılayan tedaviler kullanılan kronik enflamatuar hastalığı olanlar.
  - Organ nakil olanlar ve bağışıklığı baskılayan tedavi kullananlar.
  - HIV hastalığına sekonder bağışıklığın baskılanması.
  - Ailesel bağışıklığı baskılayan hastalıklar.
- **Komorbid durumlar:** Bazı durumlarda viral pnömoni riski artmış olarak gözlenmiştir, bunlar;
  -Travma.
  -Ciddi yanıklar.
  -Kontrol edilmeyen diyabet hastalığı.
  -Malnütrisyon.
  -Düşük ekonomik geliri.
  -Kalabalık aileler veya yaşam alanı.

2.1.3. Viral Pnömoni: Patofizyolojisi

Makroskopik olarak bakıldığında, viral pnömoniler üç mekanizma ile oluşur (9);

1. Virüsün direkt akciğer dokusuna invazyon yapması (RSV, İnfluenza virüs).
2. Önce üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olup sonrasında ilerleyip alt solunum yolu enfeksiyona neden olması (Kızamık).
3. Hematojen yol ile yayılıp akciğere invazyon yapıp pnömoniye neden olması (CMV).

Mikroskobik olarak bakıldığında şunlar oluşmaktadır (9);

- Virüs pnömosit hücrelerini hedefleyerek bu hücrelerin hasarına ve alveol hasarına neden olur.
- Submukozal alan hedef alınıp enflamasyona, ödeme ve hücresel bağışıklığın aktivasyonuna neden olur.
- Hücresel bağışıklığın aktivasyonu, monosit, lenfosit ve nötrofillerin aktivasyonuna neden olur.
- Fibrinin ortama salınması gerçekleşir.
- T helper hücreler artışı olur (CD4, CD8) ve buda damarların permeabilitesini ve ödemi arttırır.
- Bu durum da alveol içerisinde enflamasyon sonucu oluşan ödem toplanır.
- Sonuç olarak interstisyel ödem ve progrese ederek kardiyojenik şoka neden olabilir.

2.1.4. Viral Pnömoni: Klinik Özellikleri

Viral pnömonilere özgü bir klinik bulgu yoktur ancak bazı klinik bulgular viral pnömoniyi düşündürür, bunlar (10,11,12);

- Giderek progrese eden bulgular,
- Vücut ateşi, bakteriyel pnömoniye göre daha az yükselmektedir,

- Bağışıklık sistemin baskılanmış olması,
- Pnömoni öncesi üst solunum yolu enfeksiyon kliniğinin varlığı,
- HIV enfeksiyon varlığı,
- Solid organ nakil öyküsü,
- Malignite öyküsü,
- Grip benzer semptomların varlığı,
- Eşlik eden bulantı-kusma.

Fizik muayenede viral pnömoniye özgü bulgu olmamasına rağmen bazı viral pnömoniyi destekleyen bulgular vardır, bunlar (10,11,12);

- Ateş yüksekliği ile körele olmayan taşikardi veya takipnenin varlığı,

- Vücut sıcaklığının hastalığa göre düşük ölçülmesi,

- Eşlik eden üst solunum yolu enfeksiyon bulguların varlığı,

- Ciltte kızarıklıklar,

- Akciğer bulgularının hastalığın şiddeti ile körele olmaması,

- Her iki akciğerin tutulumu.

2.1.5. Viral Pnömoni: Tanısı

Viral pnömoni tedavisi bakteriyel pnömoni tedavisinden tamamen farklı olduğu için, viral pnömoniye tanı koymak ve bakteriyel pnömoniden ayırt edilmesi çok önemlidir. Tanı için kullanılan parametreler şunlardır (10,11,12);

- **Hemogram:** Hemogram değerleri viral pnömoni için spesifik değildir ancak genellikle bakteriyel pnömoni tersine lökopeni görülmektedir.
- **Biyokimya:** Biyokimya değerleri arasında böbrek fonksiyon testi, karaciğer fonksiyon testi, elektrolit bakılır ancak bunlar tanı koymakta yararlı değildir. C- reaktif protein (CRP) değeri her türlü pnömoni de

yükselmiş olup spesifik bulgu değildir. Prokalsitonin değeri bakteriyel pnömonide yükselir iken, viral pnömonide düşük bulunmaktadır.

- **ELİSA- hızlı antijen testi:** ELİSA ile bir takım viral pnömoniye tanı konabilir. Bunlar HSV, RSV, İnfluenza A ve B virüs ve CMV virüsüdür.
- **Gen amplifikasyonu (PCR) testi:** Bu test ise birtakım virüsler tanıyı koydurur, bunlar CMV, RSV, HPV ve Coronavirüsüdür.
- **Kültür:** Kültür ile tanı koymak altın standart olmasına rağmen bazı engeller vardır, onlar;

    1- Viral pnömoni hızlı progresyon gösterdiği için hızlı tedavi edilmesi gerekmektedir ancak kültür için en az 10-15 gün gereklidir.
    2- Kültürde virüsün üretilmesi, alınan örneğin tipi ve kalitesine bağlıdır.
    3- Birçok virüs kültürde üretilemez ve yanlış negatif sonuç vermektedir.

- **Akciğer grafisi:** Akciğer grafisinde de bulgular bakteriyel pnömoniden ayırt etmekte çok sensitif ve spesifik değildir, bazı bulgular bakteriyel pnömoniyi desteklemektedir. Bunlar;

    1- Alveolar infiltrasyon
    2- Lober konsolidasyon
    3- Nodüler dansiteler
    4- Plevral sıvı

Baazı bulgular ise viral pnömoniyi desteklemeketedir. Bunlar;

1- İnterstisyel infiltrasyonlar
2- Atılmış pamuk tarzında infiltrasyonlar
3- Bilateral tutulum
4- Normal akciğer grafisi.

- **Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (Toraks BT):** Viral pnömonilerde toraks BT'de bilateral tutulum olması, yaygın atılmış pamuk tarzında buzlu cam alanları, alveolar infiltrasyon veya konsolidasyon görülebilir.

2.1.6. Viral Pnömoni: Tedavi

Viral pnömonilerin tedavisinde en önemli tedavi basamağı, destek tedavidir.

Destek tedavi temelleri:

1- Oksijen desteğinin sağlanması,
2- İstirahat ve oksijen harcamasının azaltılması,
3- Vücut sıvı dengesinin korunması,
4- Kalori desteği sağlanması.

Tedavide ikinci basamak, eşlik eden sekonder bakteriyel pnömoni tedavisi. Viral pnömonilerde yüksek oranda bakteriyel pnömoni gelişmektedir ve bunun tedavisi önem taşımaktadır.

Tedavinin üçüncü basamağı, antiviral ilaçlardır. Bazı viral pnömonilerde tedavi dışında profilaksidede antiviral ilaçlar kullanılmaktadır (13,14,15).

Virüs tipine göre tedavi seçeneği şu şekildedir (13,14,15);

- İnfluenza virüs

Tedavi: Oseltamivir, Piramivir veya Zanamivir.

Profilaksi: İnfluenza aşısı ve ilaç profilaksisi (Osaltamivir veya Zanamivir).

- Respiratory syncytial virüs (RSV)

Tedavi: Ribavirin.

Profilaksi: RSV immünoglubulin veya Palivizumab.

- Parainfluenza virüs

Tedavi: Ribavirin

Profilaksi: Yok

- Herpes simpleks virüs (HSV)

Tedavi: Acyclovir

Profilaksi: Yok

- Adenovirüs

Tedavi: Ribavirin

Profilaksi: Yok

- Kızamık

Tedavi: Ribavirin

Profilaksi: İntravenöz immünoglobulin.

- Cytomegalovirüs (CMV)

Tedavi: Gansiklovir veya Foscarnet.

Profilaksi: İntravenöz immünoglobulin.

- Varicella zoster virüs (VS)

Tedavi: Acyclovir

Profilaksi: Varicella zoster immünoglobulin.

2.1.7. Viral Pnömoni: Ayırıcı Tanı

Viral pnömonilerin ayırıcı tanısında şunlar vardır (1,10):

- Bakteriyel pnömoni,

- Akciğer ödem,

- Bakteriyel veya viral bronşit,

- Fungal pnömoni,

- Lipoid pnömoni,

- Sarkoidoz,

- Amiloidoz,

- Dekompanse konjestif kalp yetmezliği,

- Pulmoner emboli,

- Pulmoner hipertansyon,

- Pulmoner fibroz.

2.1.8. Viral Pnömoni: Komplikasyon

Viral pnömonide komplikasyonlar şunlardır (9,10);

- Eşlik eden sekonder bakteriyel enfeksiyon,
- Sepsis veya multiorgan yetmezlik,
- Akut solunum yetmezliği,
- Kardiak arrest,
- ARDS.

2.2 COVİD-19

2.2.1. Epidemiyoloji

Çin'in Vuhan şehrinde Hubei eyaletinde ilk 31 Aralık 2019'da etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. Sonrasında giderek yayılıp ülkemizde 11 Mart 2020 de ilk vaka saptanmıştır ve dünya sağlık örgütü tarafından Mart ayında pandemi ilan edilmiştir. Giderek artan vaka sayıları tüm dünyaya yayılmıştır ve enfeksiyona bağlı ölüm sayıları giderek artmıştır ve hemen hemen tüm dünya ülkelerinde Covid-19 nedeniyle ölüm vakaları bildirilmiştir (1,5).

Temmuz 2021'de Türkiye'nin dünya ülkeleri arasında vaka sayısı ile ilk beşte ve Avrupa ülkeleri arasında ikinci sırada yer aldığı bildirilmiştir (1).

Olgu ölüm hızı hastalığın ciddiyetini ve bir toplumun hastalığa verdiği yanıtın göstergesidir. Covid-19'a bağlı olgu ölüm hızı ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Dünyada olgu ölüm hızı %2,3 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de en çok vaka sayısı ve en yüksek olgu ölüm hızı İstanbul'da bildirilmiş olup 100 binde 21 ölüm raporlanmış iken Akdeniz'de en düşük olup 100 binde 4,5 olarak raporlanmıştır. Böylece olgu ölüm hızında dünya ülkeleri arasında Türkiye 15. sıradadır (1).

Fazladan ölüm; önceki yıllara göre raporlanmış fazladan ölüm sayısıdır, ancak bu sayı verilirken ölüm nedeni göz ardı edilmektedir, bu nedenle fazladan ölüm sayısı direkt Covid-19'a bağlanmamaktadır. Bununla birlikte pandemi sonrası ülkede gelişen fazladan ölüm sayısı hastalık hakkında fikir verebilir. Türkiye'de 2020 Mart ve Kasım arasında gerçekleşen ölüm sayısı 2015-2019 arasındaki ölüm sayısı ile kıyaslandığında 12.412 fazladan ölüm bildirilmiştir ve bu veri hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi vermektedir (1).

2.2.2. Covid-19 Mikrobiyolojik Özellikleri

Coronavirüsler zarflı RNA virüslerdir, yüzeylerinde çubuksu çıkıntıları vardır, bu çıkıntılara Latince corona denir, yani taç anlamına gelir, bu nedenle bu virüslere coronavirüs adı verilmiştir. Bu virüsler tek zincirli ve pozitif polaritelidirler. Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı polimeraz enzimi içermezler ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar (5).

Coronavirüs Coronaviridae ailesinin bir üyesidir. Coronaviridae ailesi 2 alt familya, 5 cins, 23 alt cins ve yaklaşık 40 türden oluşmaktadır (16), Orthocoronavirinae alt familyadan olup tek başına 4 jenerasyonu vardır, bunlar Alphacoronavirüs, Betacoronavirüs, Gammacoronavirüs ve Deltacoronavirüstür. Bunlardan Alphacoronavirüs ve Betacoronavirüs yarasadan ortaya çıkmıştır, ancak diğer iki jenerasyonun kuşlardan bulaştığı saptanmıştır (17). Pandemiden sorumlu olan Covid-19 Betacoronavirusün yeni bir türü sayılır (1).

İnsanda bulunabilen 7 çeşit Coronavirüs vardır, bunlar kış ve erken bahar aylarında nezle, bronşit veya zatürre gibi hastalıklara neden olabilirler, Bunlar (18):

1. İnsan Coronavirüsü 229E (HCoV-229E) (Alfakoronavirüs).
2. İnsan Coronavirüsü OC43 (HCoV-OC43) (Betakoronavirüs).
3. SARS-CoV (Betakoronavirüs).
4. İnsan Coronavirüsü NL63 (HCoV-NL63, Haven koronavirüsü) (Alfakoronavirüs).
5. İnsan Coronavirüsü HKU1 (Betakoronavirüs).
6. MERS Coronavirüsü (MERS-CoV) (Betakoronavirüs).
7. Yeni Coronavirüs (Covid-19) (Betakoronavirüs)

Coronavirüsler dört ana proteini kodlarlar, bunlar spike (S), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) olarak saptanmıştır.

S Glikoprotein

Coronavisüs S proteini, sınıf I viral transmembran proteinidir. Virion yüzeyinde bulunur ve viriona corona veya taç şeklini veren proteindir. Bu protein virionun konakçı hücre reseptörü ile etkileşip enfekte etmekten sorumludur. Bu proteinin iki alt tipi vardır, S1; konak reseptörüne bağlanmaktan sorumludur ve S2; konak hücre ile füzyondan sorumludur. S proteini konak hücrenin anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüne doğrudan bağlanmaktadır. S proteini çeşitli aminoasitlerden oluşur, bunlar virüsün insandan insana bulaşmasında adaptif evrim içerisinde olup yeni konak hücreye adapte olmak için değişmektedirler. Bu durum başka insanlara bulaştığında mutasyonların meydana gelmesinden sorumludur (19,20,21,22,23).

M Protein

M proteini virionun zarında bulunur ve viral zarfa kesin bir şekil verir (24).

E Protein

E proteini virüsün en küçük proteini olup virüsün toplanmasında ve salınmasında büyük role sahiptir. Eksikliğinde virüsün virülansını etkiler (24).

N Protein

N proteini çok amaçlıdır. İşlevlerinden biri virüsün transkripsiyonundan sorumludur. Ayrıca interferon (İFN) ve RNA etkileşimi inhibe ederek konağın immün sistemini modüle etmektedir (1,24).

Hemaglütinin esteraz proteini

Zarf üzerinde yer alan bu protein betacoronavirüslerde bulunur. Farklı hayvanlar ve türler arasında virüsün geçişini sağlar (1).

Yapısal Olmayan Proteinler

Coronavirüslerde 16 adet yapısal olmayan protein (non structural protein, NSP) bulunmaktadır, bunlar (1):

1) NSP1: Hücresel mRNA degredasyonu ve IFN inhibisyonundan sorumludur.
2) NSP2: Görevi bilinmemektedir.
3) NSP3: Konağın doğal bağışıklık sisteminin baskılanması ve sitokin fırtınasını yaratmaktan sorumludur.
4) NSP4: Membranda vezikül oluşturur.
5) NSP5: IFN inhibe eder.
6) NSP6: Otofagozom büyümesini sınırlar.
7) NSP9: Dimerizasyon ve RNA bağlanmasından sorumludur.
8) NSP11: Görevi bilinmemektedir.
9) NSP12: RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesinden sorumlu ve NSP 7 ve NSP8 ile kofaktördür.

10) NSP 13: RNA helikaz ve 5'trifosfataz aktivitelerine sahiptir.
11) NSP 14: Ekzoribonükleaz ve N7 metiltranferazı aktive eder.
12) NSP 15: Endoribonükleaz aktivitesinden sorumludur.
13) NSP 16: Doğal bağışıklığı baskılar.

2.2.3. Covid-19 İmmünolojisi

Koronavirüs solunum yolu ile bulaşan bir hastalıktır. Asemptomatik formdan çok ağır ARDS'ye giden tabloya neden olabilir (1,5). Bunun nedeni Coronavirüsün immün sistemi aktive etmesi dışında sitokin fırtınasına, lenfopeniye, lenfosit fonksiyon bozukluğuna, granülosit, monosit ve makrofaj anormalliklerine ve bu sayede kontrolsüz enflamasyona neden olmasıdır (1).

2.2.3.1. Doğal İmmün Yanıt

Doğal bağışıklık sistemi virüs ile karşılaşan ve savunma mekanizmasının temelini oluşturan ilk savunma mekanizmasıdır, aynı zamanda edinsel bağışıklık sistem için zemin hazırlar. Virüs vücuda girdiğinde ilk karşılaştığı yapı mukoza tabakasıdır, virüs, oral, nazal ve göz mukozası ile karşılaşır. ACE-2 ile ilişkiye girerek konak hücre içerisine girmiş olur ve interferon üretilir (25).

Doğal bağışıklık sistemin ana bileşenleri, dendritik hücre, makrofaj ve nötrofillerdir. Bu hücreler virüsü fagosite eder ve ortadan kaldırılmasına veya replikasyonun inhibe edilmesine neden olur. Ayrıca antijeni T helper hücrelere sunar ve proenflamatuvar sitokinler salgılayarak ortama diğer enflamatuvar hücrelerin toplanmasını sağlar. Böylece, edinsel bağışıklık yanıtını aktive eder. Monositler ortama toplanarak dendritik hücre ve makrofaj hücrelere dönüşürler. Natural killer (NK) hücreleri direkt toksik madde salgılayarak virüs ile enfekte makrofaj hücrelerini parçalayarak öldürülmesine neden olurlar. Komplemen sistemi bağışıklık sistemin aktivasyonuna, hücrelerin toplanmasına ve patojenin öldürülmesine neden olur. Bu doğal bağışıklık

sistemi bazen aşırı aktivasyon ve aşırı yanıt gösterip hastalığın seyrini kötü yönde etkilemeye yol açabilir (25).

2.2.3.2 Edinsel İmmün Yanıt

Edinsel immün sistemi hücresel ve hümoral immün yanıtlardan oluşmaktadır. Hücresel bağışıklık yanıtı T hücre aracılığı ile gerçekleşirken, hümoral bağışıklık yanıtı B hücre aracılığı ile gerçekleşir (1).

T hücreleri T helper (CD4) ve T sitotoksik (CD8) hücrelerinden oluşur. T helper hücreleri antikor salgılar ve B hücresine yardımcı olur. T sitotoksik hücresi virüs ile enfekte hücreleri öldürür (1,26).

Coronavirüs lenfopeniye neden olarak bağışıklık sistemini olumsuz yönde etkiler ve konak vücudunda hızlıca yayılmı gerçekleşir. Yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda lenfopeni olması nedeniyle hastalık daha ciddi seyretmektedir (1,26).

Hastalık geçiren kişilerde ve aşı olanlarda bellek T lenfositler saptanmaktadır ve 6 aya kadar vücutta kalabilmektedir. Bu nedenle 6 ay ara ile rapel aşı önerilmektedir (1,26).

B hücreleri virüs ile enfeksiyon sonrası aktive olup plazma hücrelerine dönüşür ve antikor salgılar. Vücudu virüs etkisinden kurtarmakta ve ikincil enfeksiyonu önlemekte önemli rol oynar (1,26).

Virüs ile enfekte olunmasının ardından IgM, IgG, IgA ve nötralize edici IgG antikor cevabı oluşur (yaklaşık semptomlar başladıktan 7-14 gün sonra) ve bu sayede enfekte eden virüsler nötralize edilir (26).

Covid-19 ile enfeksiyon sonrası vücudun yanıtı sadece yaş ve immün sistem ile değil, sosyoekonomik düzey, kültür, ekonomi gibi birçok faktör ile ilişkilidir. İmmün yanıtın net rolü halen tam olarak açıklanamamıştır. Ancak önemli yere sahip

olduğu kanıtlanmış olup, bağışıklık sistemin desteklenmesine ve aşılanmaya önem verilmektedir (1).

2.2.4. Covid-19 Patogenezi

Coronavirüs, yıllardır insanlarda üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. SARS-CoV-2'nin yaptığı hastalık tablosu değişkendir, asemptomatik olabileceği gibi ateş, öksürük, nefes darlığı, halsizlik ve anosmi gibi farklı semptomlara neden olabilir (1).

Covid-19 hastalığının enkubasyon süresi yaş ve bağışıklığa bağlı değişken olabilir ve 2-14 gün arası sürebilmektedir (5). Etken, akciğer, kalp, böbrek, karaciğer ve hematoloji sistem gibi tüm sistemleri tutabilir ve ölüme kadar giden ağır tablolara neden olabilir (1).

Virüsün kaynağının zoonotik olduğu düşünülmektedir. Deniz ürünleri toptan satış pazarında satılan vahşi hayvanlardan insana bulaştığı düşünülmektedir ve insandan insana bulaşarak hastalığın yayılmasına neden olmaktadır (5).

Virüs, damlacık yol ile bulaşmaktadır. Öksürme, hapşırma ile yayılan damlacık eşyalardan ele temas etmekte, elden ağız, burun ve göz mukoza ve epitel yolu ile insan vücuduna giriş yapıp enfeksiyona neden olmaktadır. Enfekte kişi semptomatik veya asemptomatik olabilir ancak her hâlükârda taşıyıcı ve bulaştırıcıdır. Bulaştırıcılık, semptom başlamadan 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasına dek devam etmektedir (5).

Virüs sıklıkla nazofarenksten alınan örneklerde saptanır. Kan ve idrarda genellikle bulunmaz. Fekal örnekte de bulunup feko-oral enfeksiyona neden olabilmektedir, ancak vajinal sürüntü, sperm ve süt örneklerinde bulunmamaktadır (5).

Viral yük, ağır hastalar ve yaşlılarda daha fazla bulunmuştur ve hastalığın yayılmasında önemli role sahiptir. Virüs cansız yüzeylerde birkaç saat canlılığını koruyabilmektedir. Bu süre, yüzey tipi, nem, ısı, ortamda bulunan organik maddelerin

miktarı ile değişebilir. Bulaştırıcılık sadece virüsün canlılığına bağlı olmayıp temas süresi, yaş, meslek, ek hastalıklar gibi farklı etkenlerden de etkilenebilmektedir (5).

Hastalığın bulaştırma katsayısı (R_0); duyarlı olan bir toplulukta bir bireyin etkeni aldıktan sonra enfekte olduğu dönem boyunca kaç farklı bireye hastalığı taşıdığıdır. Türkiyede yapılan bir çalışmada R_0 enfeksiyonun 10. gününde 9,6 olarak bulunmuştur (5).

SARS-CoV-2, ACE-2 ve transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) yüzey reseptörü taşıyan hücreleri enfekte eder. Virüsün aktif replikasyonu ve salınımı, konak hücrenin piroptoza girmesine ve ATP, nükleik asit, ASC oligomerleri dahil hasar ilişkili moleküllerin salınmasına neden olur. Bunlar komşu epitel hücre, endotel hücre ve alveol makrofajlar ile karşılaşarak proenflamatuvar sitokin salınımına neden olur. Bu sitokin ve kemokinler, monosit, makrofaj ve T hücrelerini enfeksiyon bölgesine çekerek enflamasyonu arttırır ve akciğer hücrelerine hasar verilir ve ortaya sitokin fırtınası çıkıp diğer organlara dağılır. Çoklu organ yetmezliğine neden olur ve yüksek serum CRP düzeyi, laktat dehidrogenaz (LDH, ferritin, serum kreatinin, kreatinin kinaz (CK), IL6 ve D-dimer düzeyleri yüksek saptanır. Ayrıca B hücrelerden salınan antikorlar da hücresel hasara neden olabilir. Bağışıklık sistem tam çalışır ise virüs nötralize edilir ve virüs ile enfekte hücreler ortadan kaldırılır ve akciğerde minimum hasar ile virüsten kurtulmak sağlanmış olur (1,27).

2.2.5. Covid-19 Hastalığının Klinik Özellikleri

Covid-19 tek bir şehirden tüm dünyaya yayılmış olup asemptomatik hastalıktan çeşitli semptomlara neden olabilmektedir. En sık görülen semptomlar ateş (%50), dispne (%29), öksürük (%6), halsizlik (%70.6), iştahsızlık (%36.2), eklem ağrısı, boğaz ağrısı (%10), anosmi, tat kaybı, baş ağrısı (%7.7), kas ağrısı, bulantı-kusma,karın ağrısı (%2.3), ishal (%11.3), ve cilt bulgularıdır (%20). Ciddi organ yetmezliği ve ARDS'ye neden olabilir (1,9). Hastalığın kuluçka dönemi 4-5 gün olup bulaştırıcılığı semptom başlamadan 2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasına kadar sürebilir. Viral yük hastalığın yayılımını belirler (1,5).

Sınıflama

Covid-19 şiddeti Çin sağlık kurulu Covid-19 rehberine göre şu şekilde sınıflanmıştır (1);

1. Hafif tip: Bulguları hafif ve radyolojik olarak anormal görüntü saptanmamıştır.
2. Orta tip: Ateş, öksürük ve diğer semptomlar mevcut olup radyolojik olarak pnömonik opasite mevcuttur.
3. Şiddetli tip: Aşağdakilerden birinin varlığında şiddetli olarak kabul edilir.
   a) Dakika solunum sayısı >30/dk.
   b) Oda havasında SpO2: <%93.
   c) PaO2/FeO2: <300 mmHg.
4. Kritik tip: aşağdakilerden birinin bulunması durumunda kritik olarak değerlendirilir.
   a) Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği.
   b) Şok.
   c) Yoğun bakım izlemi gerektiren diğer organ yetmezlikleri.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Rehberi sınıflaması şu şekildedir (1,5):

1. Komplike olmayan hastalar: Ateş, öksürük ve boğaz ağrısı olup solunum sıkıntısı olmayan dakika solunum sayısı >24ve SpO2:>%93 olup akciğer görüntülemesi normal olan hastalar.
2. Hafif-orta: Ateş, kas-eklem ağrısı gibi bulgular olup dakika solunum sayısı 30 altında ve SpO2:>%90 üzerinde olup akciğer görüntülemesinde hafif-orta pnömonik opasitesi olan hastalar.
3. Ağır pnömoni: Semptomları olup dakika solunum sayısı >30, SpO2:< %90olup akciğer görüntülemesinde yaygın bilateral pnömonik opasitesi olan hastalar.

Risk Faktörler

Covid-19 risk faktörleri şu şekilde saptanmıştır (1);

- Hipertansyon hastalığı ve antihipertansif ilaç kullananlar %24,4.

- Diyabtes mellitus%10.

- Kardiyovasküler hastalık %10.

- Serebrovasküler hastalık %6,8.

- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı %2,7.

- Kronik böbrek hastalığı %2,7.

- Kronik karaciğer hastalığı %3,2.

- Malignite %4,1.

- İmmünsüpresyon tedavi alanlar %1,4.

- Obez hastalar.

- Yaş.

2.2.6. Covid-19 Hastalığı Laboratuvar Parametreleri

Covid-19 tanı ve prognozunda kullanılan birtakım parametreler vardır. Bunlar, yoğun bakım ihtiyacını öngörmede, hastalığın seyrinde ve tedavi yanıtını değerlendirmede yararlıdır (1).

2.2.6.1. Covid-19 Hastalarında Kullanılan Hematolojik Değerler

SARS-CoV-2 direkt lenfositleri invaze ederek hasar vermektedir. Lenfosit sayısı hastalığın ayırt edici özelliklerinden biridir ve hastalığın şiddetini belirlemede yararı vardır. Lenfosit sayısı çok düşük olur ise hastalık daha şiddetli seyirlidir (1).

Eosinofil sayısıda, lenfosit sayısı gibi, hastalığın şiddeti ile koreledir. Düşük olduğunda hastalığın şiddeti artmaktadır. Eosinofil düşüklüğü hastalık sırasında artan glukokortikoid seviyesine bağlı kemik iliği inhibisyonuna sekonder olarak gelişmiştir. Hastalığın iyileşme döneminde eosinofil sayısı artmaktadır (1).

Nötrofil sayısı ise artmaktadır ve kötü prognoz belirtisidir (1).

Trombosit sayısı hastalık sürecinde düşüş gösterebilir ve kötü prognostik faktördür (1).

2.2.6.2. Covid-19 Hastalarında Kullanılan Koagulasyon Değerleri

Bu hastalıkta hem arteryel hem de venöz sistemde tromboza yatkınlık artmaktadır. Ağır hastalık durumunda fibrinolitik aktivasyonu, trombosit ve diğer pıhtılaşma faktörlerin azalması ve tükenmesiyle dissemine intravasküler koagulasyon (DIC) gelişebilir (1).

D-dimer yüksek saptanabilir ve kötü prognostik faktördür (1).

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ve protrombin zamanı (PT) uzaması beklenen durum olup kötü prognoz faktörüdür (1).

Fibrinojen değeri ise artmış veya azalmış olabilir. Eğer artış gösteriyor ise artmış koagulopati ile ilişkilidir. Azaldığı durumlarda da DIC olasılığı mevcuttur (1).

2.2.6.3. Covid-19 Hastalarında Kullanılan Biyokimya Değerleri

Biyokimya belirteçleri hastalığın şiddetini ve prognozunu belirlemede yardımcı olur (9). Altta yazılan belirteçlerde yükselme kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmiştir, bunlar (1):

1) C-reaktif protein (CRP): İnflamatuvar belirteç olup artışı ve tedaviye rağmen artmaya devam etmesi tedaviye yanıtsızlığı gösterir.
2) Eritrosit sedimentasyon hızı (ERS) enflamasyonda artar ve kötü prognoz belirtisidir.
3) Ferritin düzeyinde artış aynı diğer belirteçler gibi kötü prognoz belirtisidir.
4) Prokalsitonin kötü prognoza işaret etmesi yanı sıra sekonder bakteryel enfeksiyon göstergesi olup antibiyotik tedavinin başlanmasında karar vermeye yardımcı olur.

2.2.6.4. Covid-19 Hastalarında Kardiyovasküler Biyobelirteçler

Kötü prognozu gösteren kardiak biyobelirteçler enflamasyon nedeniyle kalp iskemisine neden olup iskemiye sekonder yükselir (1):

- Troponin
- Pro-BNP
- Kreatinin kinaz -MB-.

2.2.6.5. Covid-19 Hastalığında Çoklu Organ Yetmezliği Biyobelirteçleri

Karaciğer hasarı gösteren biyobelirteçler (1);

- Aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği

- Alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği

- Bilirubin yüksekliği

- Albümin düşüklüğü.

Böbrek hasarı gösterenler (1);

- Serum ve üre kreatinin

- Üre (BUN).

Laktat dehidrogenaz (LDH) spesifik organ göstergesi olmayan kötü prognozu gösteren belirteçlerden biridir (1).

2.2.6.6. Covid-19 Hastalarında Arter Kan Gazı

Kan gazı ile hastanın solunum yetmezliği durumunu ve metabolik asidoz durumunun olup olmadığını gösteren önemli kan testidir. Özellikle pH, pO_2, pCO_2, HCO_3 değerleri metabolik veya respiratuvar asidoz veya alkaloz hakkında bilgi vermektedir (1).

2.2.7. Covid-19 Pnömonisi Görüntüleme Yöntemleri

Coronavirüs hastalığının tanısında en önemli ve altın standart test gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonudur (RT-PCR). Bu test, asemptomatik hastalar veya atipik semptomlarda yanlış negatif saptanabilir, duyarlılığı %98 ve özgüllüğü %100 dür. Ancak yanlış negatif saptandığında veya çalışılması için süre gerektiği için toraks BT kullanılabilir. Pnömoninin saptamasında BT'nin duyarlılığı yüksektir. Diğer görüntüleme yönlemleri arasında postero anterior akciğer grafisi (PAAG) bulunur. Toraks ultrasonografisi (USG) veya manyetik rezonans (MRI)'nın kullanımı hakkında öneri yoktur (1).

2.2.7.1. Direkt Grafi (DG)

Akciğer grafisinin Covid-19 tanısında duyarlılığı %33-69 ve özgüllüğü %90'dır. Ancak, akciğer grafisi bulgularının ortaya çıkması, semptomların başlangıcından yaklaşık 6-12 gün sonra olduğu için acile başvuran hastalarda tanı koymada kullanımı sınırlıdır. Daha çok tedavi sırasında takip amaçlı kullanılmaktadır. Özellikle yoğun bakımda yatan hastaların takibinde akciğer grafisi kullanılmaktadır.

Akciğer grafisinde opasite buzlu cam veya konsolidasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Ayrıca, plevral sıvı, nodül, pnömotoraks veya kavitasyon opasitelerde görülebilir (1,28).

2.2.7.2. Ultrasonografi (US)

Ultrasonografi Covid-19 tanısında kullanılabilir. Çoğunlukla akciğerin periferini tutulmaktadır, bu nedenle US'de hastalığa ait bulgular görülebilmektedir. Covid-19'un US bulguları, B-çizgisi artekaftı ve plevral kalınlaşma olabilir, ancak bu konuda deneyimli radyologların sınırlı sayıda olması nedeniyle bu yöntem çok kullanılmamaktadır (1,29).

2.2.7.3. Toraks BT

Toraks BT Covid-19 hastalarında tanı koymada yardımcı olur. Çok erken evrede opasite saptanmayabilir, ancak ilerleyen dönemlerde buzlu cam alanları görülebilir. BT çekimi ince kesitli olmalı (1.5mm), buzlu cam alanların tespit edilmesi için. Diğer viral pnömonilerdede buzlu cam opasite saptandığı için yanlış pozitif olma ihtimali mevcuttur (1).

Toraks BT'de 4 tip tutulum vardı;

- Lobüler,

- Periferik subplevral,

- Yaygın,

- Karışık dağılım.

Virüs hacmi çok küçük olduğundan nadiren büyük havayolunu tutar, genellikle alveolları tutar ve periferik yerleşimli olur (1).

Yoğunluk olarak 3 ayrı yoğunlukta tutulum yapar. Bunlar; buzlu cam, konsolidasyon ve buzlu cam ve konsolidasyon birlikteliğidir (1).

Toraks BT bulguları 4 evrede görülmektedir; erken 0-4 gün, progresif 5-8 gün, pik 9-13 gün ve absorbsiyon 14. gün olarak sınıflandırılmıştır (1).

Toraks BT incelemesinde akciğer tutulumunun toplam boyutu, hastalığın şiddet ve ciddiyeti ile ilgili fikir vermektedir. Fransız görüntüleme derneğine göre akciğer tutulumu en fazla %10 ise hafif, %10-25 ise orta, %25-50 ise yaygın, %50-75 ise şiddetli ve %75 üstünde ise kritik olarak derecelendirilir. Toplam BT skoru 0-25 arasında olarak tespit edilmiş olup 8 altında ise hafif, 9-15 ise orta, 15 üstü ise ağır olarak bilinmektedir (1).

Toraks BT raporlama sisteminde kullanılan çeşitli yöntemler vardır ancak bizim ülkemizde en çok kullanılan CO-RADS sistemidir (Tablo1) (1).

Tablo 1. CO-RADS Sistemi

	Covid-19 Olasılığı	**BT Bulguları**
CO-RADS-1	Kuvvetle olası değil	Normal veya non enfeksiyoz anormallikler
CO-RADS-2	Olası değil	Covid-19 dışı enfeksiyon bulguları
CO-RADS-3	Şüpheli	Belirsiz
CO-RADS-4	Muhtemel	Anormallikler şüpheli
CO-RADS-5	Yüksek olası	Tipik
CO-RADS-6	PCR testi ile doğrulanmış	

Toraks BT Bulguları

- Normal BT bulguları: BT bulguları ilk 4-5 günlerde asemptomatik dönemde negatif olabilir veya yetersiz enflamatuvar yanıt nedeniyle negatif saptanabilir (1,30).
- Yüksek olasılıklı toraks BT bulguları: buzlu cam opasiteleri, vasküler genişleme, bilateral tutulum, alt lob ve posterior tutulum.
- Orta olasılıklı toraks BT bulguları: konsolidasyon, lineer opasite, plevral kalınlık, kaldırım taşı paterni, hava bronkogram, halo-işareti, bronşektezi, nodül, bronşiyel duvar kalınlaşması, ve ters halo işaretidir, bu bulgular çoğunlukta bilateral ancak tek taraflıda olabilir, multiple veya tek fokal olabilir, üst veya orta loblarda olabilir, periferik veya santral lezyon şeklinde görülebilir (1,30).
- Düşük olasılıklı toraks BT bulguları: plevral sıvı, lenfadenopati, tomurcuklanmış ağaç manzarası, merkezi lezyon dağılımı, perkart effuzyonu veya kaviter lezyon. Bunların varlığında Covid-19 dışı tanıya yönlendirir (1).

Toraks BT bulguları şu şekildedir (1,30);

- **Buzlu Cam Opasitesi:** En sık izlenen opasite olup yuvarlak multifokal, bilateral multilober, özellikle alt loblarda baskın, periferik ve posteryor kesimlerde baskındır. Bu lezyon özellikle ilk ve 4. haftalarda baskın olup tek başına veya diğer opasitelere eşlik edebilir.
- **Konsolidasyon:** Konsolidasyon alveolar içine enflamasyona sekonder eksudatik sıvı dolması nedeniyle oluşmaktadır. Bu konsolidasyon periferik yerleşimli, bronkovasküler izleri takip eder, multifokal, genellikle buzlu cam alana ve kaldırım taşı paterne eşlik etmektedir. Konsolidasyon gelişmesi 2. Haftadan sonra olur ve vakaların progresyonunu göstermekte olup çoğunlukla 50 yaş üzeri vakalarda görülür.
- **Vasküler Genişleme:** Parankimdeki lezyonlar içerisinde olan damarlarda enflamasyon, tromboza sekonder mikroanjyopati'ye sekonder genişlemesi doğal bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.
- **Kaldırım Taşı Görünümü:** Buzlu cam opasite üzerinde interseptal belirginleşme kaldırım taşı görünümü verir ve 2. Haftada ortaya çıkar.

- **Ters Halo Bulgusu:** Bu bulgu hastalığın ilerleyen döneminde lezyonun etrafında konsolidasyon gelişip ortada kalan asıl lezyonun regresyonu ile ortaya çıkmaktadır ve birçok hastalıkta olduğu gibi Covid-19 hastalığındada saptanmıştır.
- **Hava Bronkogram:** Konsolide parankimde bronşların daha net görülmesiyle ortaya çıkmaktadır, bu Covid-19'a spesifik değildir ve hastalığın ileri evresinde ortaya çıkar veya akciğer ödemi gibi altta yatan ek patolojinin olduğunu göstermektedir.
- **Hava Yolu Değişikliği:** Bu bulgu ileri evre ve ağır hastalık sonrası fibrosis ve bronşların kalınlaşması ile kistik veya traksiyon bronşektezi şeklinde ortaya çıkar. Hafif hastalıklarda görülmemektedir.
- **Hava Kabarcığı İşareti:** Bu bulgu konsolidasyonun regrese olduğu dönemde hava yolunun hasar sonucu genişlediğinde ortaya çıkmaktadır.
- **Halo İşareti:** Nodül veya konsolidasyonun çevresinde buzlu cam şeklinde görülür. Bu bulgu daha çok erken dönemde görülür ve Covid-19'a spesifik değildir.
- **Nodül:** Multifokal solid, etrafında buzlu cam da olabilen düzensiz sınırlı opasite şeklinde görülür.
- **Lenfadenopati:** Mediastinal ve hiler lenfnodlarda büyüme nadiren görülebilir.
- **Plevral Kalınlaşma ve Plevral Sıvı:** Plevral kalınlaşma plevraya virüsün invazyonu ile reaktif enflamasyona sekonder oluşur. Plevral sıvı çok nadir ileri evrede komplikasyonlara bağlı oluşmaktadır.
- **Pulmoner Fibrosis:** İleri evrede görülüp hastalığın kötü prognozlu olduğunun göstergesidir.
- **Pulmoner Tromboemboli:** Tromboemboli pnömonisi olan vakalarda yüksek oranda görülür. Covid-19 hastalarındada yaklaşık %30 oranda görülmektedir. Özellikle yoğun bakıma yatış gerektiren ve obez hastalarda riski daha fazladır.

2.2.8. Covid-19 Tanısında Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri

Tüm dünyada virüs hızla yayılırken hızlı ve güvenilir bir teste ihtiyaç vardı. Bu nedenle Çin'de ilk çıktığı zamanlardan beri nükleik asit amplifikasyon testlerinden (NAAT) biri olan PCR testi kullanılmaya başlandı ve hızlı duyarlı ve özgül bir test olduğu tespit edildi. Takiben, tüm dünyada kullanılmaya başlandı (1).

Covid-19 PCR testinde analitik kadar preanalitik basamaklar da önemlidir. Test için örneğin, doğru materyel ile alınması, doğru anatomik bölgeden ve doğru şekilde alınması önemlidir. Test için en uygun örnek solunum yolu sekresyonudur. Bunun için nazofarenksten alınan sürüntü, nazal örnek, balgam, orofarenksten alınan örnek, akciğerden bronkoalveolar lavaj veya bronşiyel lavaj ile alınan örnek, endotrakeal aspirat, akciğer dokusu gibi örnekler uygundur. En çok kullanılan nazofarenksten alınan örnektir, çünkü viral yük en çok burada bulunmaktadır (yaklaşık %89). Örnek ile, virüsle enfekte epitel hücreleri alınır. Örnek polyester-nylon, dakron gibi toksik olmayan sentetik liflerden yapılan swab ile alınır. Tahta veya pamuk kullanılmaz. Alınan örnek nazikçe tüp içine yerleştirilir ve hızlı bir şekilde +4 derecede saklanıp mümkün olduğu kadar erken laboratuvara teslim edilmelidir (1).

Ortalama virüsün pozitif saptanması ihtimali üst solunum yolundan alınan örnekte yaklaşık 12 gün devam edebilir, alt solunum yolunda ise 28 gündür. Viral yükün en fazla olduğu dönem semptomların başlangıcından 5-7 gün sonradır. Bu test özellikle viral yükün az olduğu asemptomatik dönemlerde yanlış negatif sonuç verebilir. Bu nedenle ikinci test önerilmektedir ve mümkün ise alt solunum yolu örneği tercih edilmektedir ancak nazofarenks örneğine göre daha invazif işlem olduğu için ilk planda tercih edilememektedir (1).

Kan ve idrar örneğinde virüs genellikle negatif saptanmıştır ve pozitif olması durumunda hastalığın şiddeti veya ciddiyeti ile ilişkisi bulunmamaktadır (5).

PCR testinde virüs sarmala karşı çalışıldığı için mutasyon varlığında bu testin duyarlılığının azaldığı görülmüştür (1).

PCR testinin yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçları vardır. Yanlış negatif sonuçlanmasına neden olabilecek durumlar; yetersiz örnek, antiviral tedavi sonrası, örneğin uygun şekilde taşınmaması, mutasyon olması, kullanılan kitin yetersiz

olmasıdır. Testin yanlış pozitif sonuçlanmasına neden olabilecek durumlar; örnekler arasında çapraz kontaminasyon, önceki testten kalan amplikon kontaminasyonu, kullanılan kitin uygun olmamasıdır (1).

2.2.9. Covid-19 Tanısında Antijen Testi

Antijen testi hastalığın erken saptanmasında ve bunun sonucunda erken tedavisinde ve yayılmasının azaltılmasında işe yaramaktadır. Tüm viral pnömonilerde virüsü saptamada kullanılabilir. Düşük maliyetli, hızlı sonuç veren (yaklaşık 15-30 dakikada) test olarak bilinmektedir. Hastalığın akut ve erken döneminde kullanılan immunassay yöntemiyle çalışılan bir testtir. PCR testine göre daha az duyarlıdır. Test aparatı oda havasında saklanmalı (15-30 derecede) ve asla dondurulmamalıdır. Test belirtilen sürede okunmalıdır. Erken veya geç okunması yanlış sonuç verebilir. Test alınırken yeni eldiven kullanılmalı, çapraz kontaminasyonu engellemek için ve uygun örnek alındıktan sonra en kısa zamanda okunmalıdır (1,31).

Testin sonucu pozitif gelir ise ve hasta semptomatik ise, genellikle bu sonuç güvenilir ve doğru kabul edilir (1).

2.2.10. Covid-19 Tanısında Antikor Testi

Bu test ile insan vücudunda enfeksiyon sonrası gelişen antikorlar saptanabilmektedir. IgM antikorun saptanması durumunda hastalığın akut döneminde olduğu düşünülür iken IgG antikorun saptanması durumunda ise geçirilmiş hastalığa karşı gelişen bağışıklığı veya aşı sonrası bağışıklığın geliştiğini gösterir. Bu sayede bu test bağışıklık durumunu belirlemede ve dolayısı ile bilimsel çalışmalarda daha çok kullanılmaktadır (1).

2.2.11. Covid-19 Tedavisi

Pandemi başladığından beri tüm dünya Covid-19'e karşı ilaç ve aşı geliştirmekte son derece çaba sarf etmektedir. Ancak tüm çabalara rağmen henüz spesifik ilaç bulunmamaktadır (1).

2.2.11.1. Covid-19 Tedavisi: Antiviral İlaçlar

Burada viral inhibisyon yapan ve klinikte kullanılan ilaçlar verilmiştir.

Hidroklorokin

Sıtma tedavisi ve profilaksisinde kullanılan bir ilaçtır. İn vitro çalışmalarda antiviral etkinliği saptanmıştır, mekanizması net olarak bilinmese de, virüs replikasyonunu inhibe ettiği için Covid-19 tedavisinde kullanımı mevcut (1,32). Günümüzde Ekim 2020'de yayınlanan T.C sağlık bakanlığı rehberine göre Covid-19 tanısı alan tüm hastalara verilmesi önerilmektedir (1).

Favipiravir

RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe eden pürin analoğudur. İnfluenza dahil birçok virüse etkilidir (1). Günümüzde Covid-19 tedavisinde hafif Covid-19 tanısı alan hastalarda toplam 5 gün kullanılır iken, pnömoni varlığında veya ağır formlarda toplam 10 gün verilmektedir (5).

Oseltamivir

İnfluenza A ve İnfluenza B tedavisinde kullanılan antiviral bir ilaçtır. Günümüzde Covid-19 şüphesiyle yatırılan mevsim geçişleri döneminde, influenza A veya influenza B şüphesi olaması nedeniyle oseltamivir önerilmektedir (5).

2.2.11.2. Covid-19 Tedavisi: Antibiyotikler

Covid-19 hastalığında sekonder bakteriyel enfeksiyon olasılığı oldukça düşük bulunmuştur. Ancak buna rağmen özellikle ağır pnömoni geçiren Covid-19 hastaların da antibiyotik kullanımı yüksek olarak bulunmuştur (1).

Aşırı antibiyotik kullanımı antibiyotiğe duyarlılığı azaltıp direnç geliştirdiği için olabildiğince kullanımdan kaçınılmalıdır. Bunun için prokalsitonin (PCT) bakılması yardımcı olabilir. Çoğu Covid-19 hastalarında PCT değeri düşük bulunmuştur, ancak hastalığa sekonder yoğun enflamatuvar reaksiyon geliştiğinde özellikle hastalığın başlangıcından 10 gün sonra yükseliş göstermektedir. Bununla birlikte, 0.25 ug/L değerinden daha düşük ise, bakteriyel enfeksiyon ekartasyonu yapılıp antibiyotik başlanmayabilir. Bu değerden yüksek saptanır ise veya yoğun bakım ihtiyacı olan sepsis tablosunda olan hastalar veya solunum yetmezliği gelişip entübasyon ihtiyacı olan hastalarda ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması önerilir (9). Ampirik antibiyotik Türk Toraks Derneği Pnömoni Tedavi Rehberi'ne göre yoğun bakımda tedavi gerektiren hastalar (Grup IIIA) olarak belirlenip hastaya 3. Kuşak anti-pseudomonal etkinliği olmayan sefalosporin ile birlikte makrolid veya florokinolon grubu başlanabilir. Pseudomonas riski olan hastalara ise anti-pseudomonal etkinliği olan siprofloksasin veya aminoglikozid ve florokinolon veya makrolid verilebilir (1). T.C sağlık bakanlığının yayınladığı rehbere göre atipik bakteriyel pnömoni düşünülen hastalara florokinolon önerilmektedir (5).

2.2.11.3. Covid-19 Tedavisi: Kortikosteroidler

Covid-19 hastalığında şiddetli immün yanıta sekonder multiorgan hasar gelişmektedir. İmmün sistem önce virüsü yok etmeyi hedefleyerek şiddetlenip sitokin fırtınasına neden olmaktadır, buna sekonder akciğer hasarı gelişebilir. Bu hasar öncelikle alveolar içerisinde makrofajlardan salınan eksudasyon nedeniyle alveol içerisinde infiltrasyona neden olur, aynı zamanda surfaktan azalmasına ve ARDS'ye neden olmaktadır. Sitokin fırtınasına sekonder akciğer dışı diğer organlarda da hasar meydana gelebilir, multiorgan yetmezlik sendromuna (MODS) neden olabilir ve bu durum ölümün en sık nedenlerinden biridir (27).

Covid-19 hastalarında hastalığa yönelik spesifik tedavi bulunmamaktadır ancak ARDS'yi önlemek için kortikosteroid kullanilabilir (1).

Covid-19 hastalarında kanda IL-6 seviyesi şiddetli hastalarda yüksek bulunmuştur. IL-6 yüksek ise kortikosteroid tedavisi başlanabilir (27).

Yapılan bazı çalışmalara göre ağır hastalık geçiren Covid-19 hastalara düşük doz kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Bu hastaların oksijen ihtiyacının azaldığı, akciğer grafisinde opasitenin gerilediği gözlenmiştir ve ARDS'yi önliyerek mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (1).

Kortikosteroid kullanımı konusunda araştırmalar devam etmektedir ancak T.C Sağlık Bakanlığı'nın Ekim 2020'de yayınladığı rehberine göre hastaneye yatışı olup yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalara rutin olarak tedavide kortikosteroid'in yeri yoktur (5).

2.2.11.4. Covid-19 Tedavisi: Antikoagülan Tedaviler

Covid-19 hastalarında tromboemboli riski artmıştır, bunun nedenleri; proinflamatuar sitokin artışı, sitokin artışına bağlı endotel hasarı, SARS-CoV-2'nin direkt endotel invazyonu ve hasarına neden olması ve hastaların izole odada takip edilmesi nedeniyle immobilitesinin artmasıdır (1). Ancak bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup sağlık bakanlığının yayınladığı Ekim 2020 rehberine göre, hastada DMAH endikasyonu yok ise, yatan her hastaya DMAH verilmemektedir (5).

2.2.11.5. Covid-19 Tedavisi: İmmün (Konvelesan) Plazma Tedavisi

İmmün plazma tedavisi, bir enfeksiyon hastalığı geçiren kişiden o enfeksiyon antijenine karşı gelişen antikorların alınarak, plazmanın aktif hastaya verilmesidir (1).

Covid-19 hastalarında immün plazma tedavisi hastanın semptomlarının başlamasından 7 gün sonra verilebilir. Verilen hastaların 60 yaş üzeri olması veya 18-

60 yaş olup ciddi komorbiditesi olması (KOAH, DM, kardiyovasküler hastalık, hipertansyon) veya 18-60 yaş olup bağışıklığı baskılanmış olması gerekmektedir. Bu hastataların pnömoni bulgusunun olmaması gerekmektedir. Bu tedavinin, hastanın yoğun bakım ihtiyacı gelişmeden önce verilmesi gerekir (1).

2.2.11.6. Covid-19 Tedavisi: İmmün Modülatör İntravenöz İmmünoglobulin (IVIG) Tedavisi

Bu tedavi multisistem inflamatuar sendromunda verilebilir. Tek başına veya steroid ile birlikte verilebilir. IVIG 1-2 g/kg dozunda önerilmiştir (1).

2.2.11.7. Coronavirüs Tedavisi: Solunum Desteği: Yüksek Akımlı Nazal Oksijen, NonİnvazivMekanik Ventilasyon (NIMV), İnvaziv Mekanik Ventilasyon ve Ekstrakorporal MembranOksijinasyonu (ECMO)

1. Yüksek Akımlı Oksijen: Hipoksik olup nazal oksijen tedavisi ile veya maske oksijen tedavisine rağmen hipoksik olan hastalarda tercih edilir. Yüz travması olan ve PH <7.30 olan hastalarda kontraendikedir (1).

2. Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon: Solunum yetmezliği olup sabit nazal oksijen ile >15 L/dk düzeyde oksijen ihtiyacı olup yüksek akımlı nazal oksijen tedavisininde yetersiz geldiği durumlarda kullanılır. Hastanın durumuna göre CPAP veya BiPAP ayarlarında kullanılır. NIMV başlama kriterleri (1);

a) PaO_2/FIO_2 <200 veya PaO_2 <60 mmHg veya solunum sayısı >30/dk olması.

b) PaO_2/FIO_2 <300 veya SpO_2 <%93, O_2 >5 L/dk olması.

BiPAP ise hiperkarbik hastalarda tercih edilmelidir.

3. İnvaziv Mekanik Ventilasyon ve Ekstrakorporal Membran Oksijinasyonu (ECMO): Ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda yüksek akımlı

oksijen veya NİMV rağmen solunum yetmezliği devam eden hastalar yoğun bakıma transfer edilip hastanın klinik ihtiyacına göre entübasyon sonrası invaziv mekanik ventilatör veya ECMO ile takip edilir (1).

2.2.12. COVID-19 Hastalarında Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

Mortaliteyi arttıran parametreler şunlardır (1);

1. Demografik parametreler; yaş, yaşadığı ev durumu, ekonomik durumu, etnik kökeni vs.
2. Yaşam tarzı; sigara, vücut kitle indeksi, madde kullanımı.
3. Ağır sağlık problemleri; kanser, solid organ transplantı, immün süpresyona neden olan hastalıklar.
4. Diğer hastalıklar; kronik solunum yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kardiak hastalıklar, nörolojik hastalıklar, DM, hipertansyon ve obezite.
5. İmmün süpressif ilaç kullanımı.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız hastane tabanlı, tek merkezli olan retrospektif bir çalışma olup dosya taraması yapılmıştır. Ocak 2018- Ocak 2021 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde viral pnömoni ön tanısı ile yatırılan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışmamıza viral pnömoni düşünülen ve yatış kriterleri taşıyan hastalardan yatış sırasında nazofarenks ve orofarenks sürüntüsü solunum paneli testinin sonucu pozitif olan veya Covid-19 PCR sürüntü sonucu pozitif olan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmada hariç tutma ve çalışmaya dahil edilme kriterleri Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2: Çalışmada hariç tutulma kriterleri

1. 17 yaş altı hastalar
2. Viral pnömoni olmayıp atipik bakteriyel pnömoni olan hastalar
3. Solunum paneli testi ve Covid-19 PCR testinin sonucu negatif gelen hastalar.
4. Solunum paneli testi ve Covid-19 PCR testinin sonucu pozitif gelen ancak ayaktan tedavi edilen hastalar.

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 17 yaş üstü viral pnömoni ön tanısı olan hastalar
2. hastaneye yatışı olan hastalar
3. Solunum paneli testi ve Covid-19 PCR testinin sonucu pozitif gelen hastalar.

Çalışmaya dahil edilen hastalara dosyaları incelenmek üzere alındı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, özgeçmişleri ve şikayetleri dosyalarından araştırılıp bakıldı, ayrıntılı anamnezleri ve geliş semptomları incelendi. Sigara öyküsü kayıt altına alındı. Hastaların eşlik eden komorbid hastalıkları kayıt altına alındı. Hastaların Covid-19 PCR sürüntü sonuçları veya solunum yolu paneli testin sonucu öğrenilip kayıt altına alındı. Yatışlarında SpO_2 değerlerinin kaç olduğuna bakıldı ve kaydedildi. Yatış gün sayısına bakıldı, sonrasında yoğun bakım ihtiyaçlarının olup olmadığı, yoğun bakım ihtiyaçları oldu ise, kaç gün yoğun bakımda kaldıkları incelendi.

Laboratuvar bulguları incelendi. Kanda hemogram, CRP, prokalsitonin, üre, kreatinin, total bilirubin, albümin, ALT, AST, INR ve troponin tetkiklerine bakıldı.

Postero anterior akciğer grafileri ve toraks BT'leri incelendi, infiltrasyonun olup olmadığı, toraks BT de infiltrasyonun yerleşimi (tek taraflı, bilatral) ve tutulumu

(periferik, santral, diffüz) kaydedildi. Toraks BT de varsa buzlu cam, konsolidasyon, hava-bronkogram veya nodül gibi bulgular kayıt altına alındı.

Yatış süresinde verilen ilaçları incelendi ve kaydedildi. Antibiyotik ihtiyaçları olup olmadığına bakıldı ve verildi ise kaç tane antibiyotik aldıkları incelendi.

Son olarak hastaların sonuçlarına bakıldı, şifa ile taburcu olup olmadıkları, mortaliteleri ve yoğun bakım ihtiyaçları olup olmadığı kayıt altına alındıktan sonra taburculukta SpO_2 değerleri kaydedildi.

Tüm bu veriler ışığında hastalar iki gruba bölünüp, Covid-19 ve Covid dışı viral pnömoni olarak iki grup bu veriler ışığında karşılaştırıldı ve aralarındaki fark tespit edildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk Testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-T Testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U Test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare Test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde Ocak 2018- Ocak 2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma %50,5'i (n=52) kadın, %49,5'i (n=51) erkek, toplam 103 olguyla yapılmıştır. Olguların yaşları 17 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalama 62,64 ± 16,43 yaştır.

Tablo 4: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

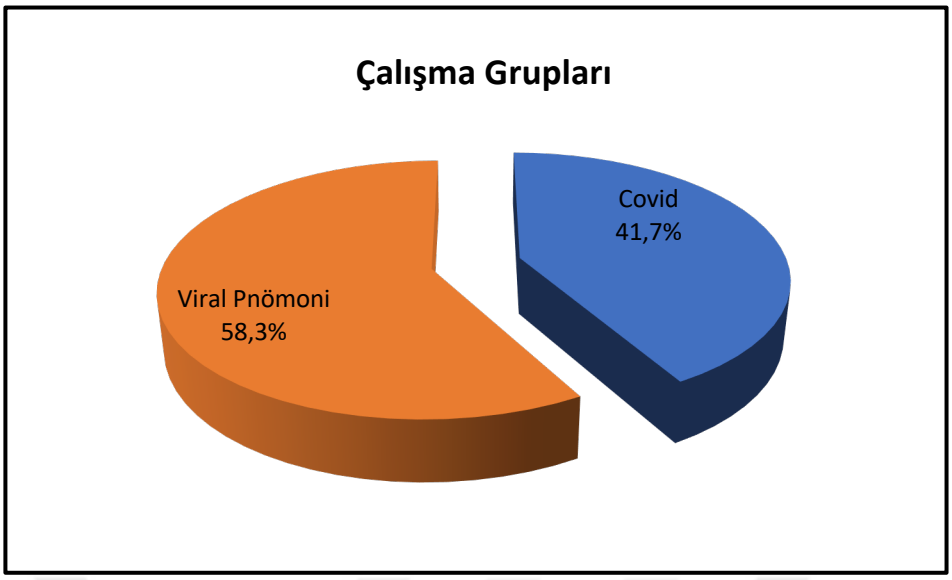
		n (%)
Yaş	*Ort±Ss*	62,64±16,43
	Medyan (Min-Maks)	65 (17-89)
Cinsiyet	**Erkek**	51 (49,5)
	Kadın	52 (50,5)
İmmunsupresyon	**Var**	74 (71,8)
	Yok	29 (28,2)
Sigara kullanımı	**Var**	22 (38,8)
	Yok	4 (6,2)
	Bırakmış	39 (60,0)
Sigara kullanım yılı	*Ort±Ss*	22,29 ± 12,92
	Medyan (Min-Maks)	20 (7-50)
Grup	**Covid-19**	43 (41,7)
	CDVP	60 (58,3)

Araştırmaya katılan olguların%71,8'inde (n=74) immunsupresyon görülmektedir.

Olguların %40'ı (n=26) sigara içmektedir.

Sigara içen olguların kullanım yılı 7 ile 50 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 22,29 ± 12,92 yıldır.

Çalışmada %41,7 (n =43) Covid-19 vakası ve %58,3 (n=60) Covid-19 dışı viral pnömoni (CDVP) olgusu çalışılmış olup değerlendirmeler bu gruplara göre yapılmıştır.



Şekil 1: Grupların Dağılımı

Tablo 5: Semptom Gösteren Olguların Dağılımı

	Var n (%)
Semptom görülmesi	100 (91,1)
Boğaz ağrısı	6 (6,0)
Öksürük	79 (79,0)
Nefes darlığı	50 (50,0)
Ateş	53 (53,0)
İshal	3 (3,0)
Bulantı-kusma	8 (8,0)
Göğüs ağrısı	1 (1,0)
Halsizlik	28 (27,2)
Miyalji	17 (16,5)
Anosmi	0 (0,0)
Disguzi	0 (0,0)
Diğer semptomlar	8 (7,8)

Araştırmaya katılan olguların %91,1'inde (n=100) semptom görüldü.

Olguların %6'sında (n=6) boğaz ağrısı, %79'unda (n=79) öksürük, %50'sinde (n=50) nefes darlığı, %53'ünde (n=53) ateş, %3'ünde (n=3) ateş, %8'inde (n=8) bulantı kusma, %1'inde (n=1) göğüs ağrısı, %27,2'sinde (n=28) halsizlik, %16,5'inde (n=17) miyalji, %7,8'inde ise (n=8) diğer semptomlar görüldü.

Olgularda ilk başvuruda anosmi ve disguzi saptanmadı.

Tablo 6: Ek Hastalıkların Dağılımı

		n (%)
Ek hastalık	**Var**	84 (81,6)
	Yok	19 (18,4)
	HT	43 (41,7)
	KKY	11 (10,7)
	IKH	5 (4,9)
	DM	27 (26,2)
	KOAH	13 (12,6)
	Astım	12 (11,7)
	Malignite	17 (16,5)
	KAH	17 (16,5)
	KBH	7 (8,3)
	Diğer ek hastalıklar	35 (42,2)

Araştırmaya katılan olguların %81,6'sında (n=84) ek hastalık mevcuttu.

Ek hastalık görülen olguların %51,2'sinde (n=43) HT, %13,1'inde (n=11) KKY, %6'sında (n=5) IKH, %32,1'inde DM, %15,5'inde (n=13) KOAH, %14,3'ünde (n=12) astım, %20,2'sinde (n=17) KAH, %20,2'sinde (n=17) malignite, %8,3'ünde KBH, %42,2'sinde ise diğer ek hastalıklar saptandı.

Tablo 7: Yatışa İlişkin Bulguların Dağılımı

Yatış süresi	*Ort±Ss*	9,13±1,95
	Medyan (Min-Maks)	7 (0-48)
YBÜ yatış	**Var**	18 (17,6)
	Yok	84 (82,4)
YBÜ yatış süresi	*Ort±Ss*	11,54±16,41
	Medyan (Min-Maks)	5 (2-60)
Yatış SpO_2	*Ort±Ss*	89,75±6,52
	Medyan (Min-Maks)	90 (66-99)
Çıkış SpO_2	*Ort±Ss*	94,49±4,10
	Medyan (Min-Maks)	95 (69-99)
Mortalite	**Var**	9 (8,7)
	Yok	94 (91,3)
Yatış ateşi	*Ort±Ss*	37,17±1,01
	Medyan (Min-Maks)	37 (35,1-40)

Araştırmaya katılan olguların yatış süreleri 0 ile 48 gün arasında değişmekte olup, ortalama 9,13±1,95 gün olarak bulundu.

Olguların %17,6'sında (n=18) yoğun bakım ünitesine yatış gerekti. Yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri 2 ile 60 gün arasında değişmekte olup, ortalama 11,54±16,41 gündü.

Olguların yatış SpO_2 değerleri 66 ile 99 arasında değişmekte olup, ortalama 89,75±6,52 olarak ölçüldü.

Olguların taburculukta SpO_2 değerleri 69 ile 99 arasında değişmekte olup, ortalama 94,49±4,10 olarak ölçüldü.

Olguların %8,7'si (n=9) mortalite ile sonuçlandı.

Olguların yatış sırasında yapılan ateş ölçümleri (35,1 ile 40)^{0}C arasında değişmekte olup, ortalama (37,17±1,01)^{0}C olarak bulundu.

Tablo 8: Laboratuar verilerinin Dağılımı

	Ort±Ss	***Medyan (Min-Maks)***
WBC	15013,48±41653,37	6100 (7,9-300000)
Nötrofil sayısı	7036,8±8630,71	4400 (0-63000)
HGB	12,14±2,09	12,6 (6,2-15,9)
Lenfosit sayısı	3455,10±22205,15	1000 (0-222000)
PLT	211306,93±93687,97	199000 (5000-639000)
LDH	3774,10±24061,15	293 (162-167000)
Troponin	0,02±0,02	0 (0-0,1)
D-dimer	1236,92±962,45	920 (170-3290)
Üre	42,29±32,08	33 (10-184)
Kreatinin	0,85±0,51	0,8 (0-2,3)
ALT	27,54±24,54	23 (4-201)
Total bilirubin	0,57±0,48	0,5 (0,1-3,4)
CRP	94,11±88,26	66 (3-420)
Prokalsitonin	121,56±836,88	0,2 (0-5920)
Albümin	3,38±0,72	3,3 (1,9-5,1)
INR	1,15±0,55	1 (0-4,1)

Araştırmaya katılan olguların lökosit (WBC) ölçüm değerleri 7,9 ile 300000 arasında değişmekte olup, ortalama 15013,48±41653,37 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların Nötrofil sayısı0 ile 63000arasında değişmekte olup, ortalama 7036,8±8630,71 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların hemoglobin (HGB) ölçüm değerleri 6,2 ile 15,9 arasında değişmekte olup, ortalama 12,14±2,09 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların Lenfosit sayısı 0 ile 222000 arasında değişmekte olup, ortalama 3455,1±22205,15 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların trombosit (PLT) ölçüm değerleri 5000 ile 639000 arasında değişmekte olup, ortalama 211306,93±93687,97 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların laktat dehidrojenaz (LDH) ölçüm değerleri 162 ile 167000 arasında değişmekte olup, ortalama 3774,1±24061,15 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların Troponin ölçüm değerleri 0 ile 0,1 arasında değişmekte olup, ortalama 0,02±0,02 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların D-dimer ölçüm değerleri 170 ile 3290 arasında değişmekte olup, ortalama 1236,92±962,45 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların üre ölçüm değerleri 10 ile 184 arasında değişmekte olup, ortalama 42,29±32,08 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların serum kreatinin ölçüm değerleri 0 ile 2,3 arasında değişmekte olup, ortalama 0,85±0,51 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların alanin aminotransferaz (ALT) ölçüm değerleri 4 ile 201 arasında değişmekte olup, ortalama 27,54±24,54 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların total bilirubin ölçüm değerleri 0,1 ile 3,4 arasında değişmekte olup, ortalama 0,57±0,48 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların CRP ölçüm değerleri 3 ile 420 arasında değişmekte olup, ortalama 94,11±88,26 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların prokalsitonin ölçüm değerleri 0 ile 5920 arasında değişmekte olup, ortalama 121,56±836,88 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların Albümin ölçüm değerleri 1,9 ile 5,1 arasında değişmekte olup, ortalama 3,38±0,72 olarak saptandı.

Araştırmaya katılan olguların (international normalised ratio, INR) ölçüm değerleri 0 ile 4,1 arasında değişmekte olup, ortalama 1,15±0,55 olarak saptandı.

Tablo 9: Radyolojik bulguların Dağılımları

		n (%)
Akciğer grafisi yerleşim	**Normal**	6 (8,2)
	Tek taraflı	8 (11,0)
	Bilateral	59 (80,8)
Akciğer grafisi tutulum	**Normal**	6 (8,2)
	Heterojen	66 (90,4)
	Homojen	1 (1,4)
Akciğer grafisi diğer	**Sıvı**	4 (3,9)
	Nodül	22 (21,4)
Toraks BT yerleşim	**Normal**	5 (6,2)
	Tek taraflı	7 (8,6)
	Bilateral	69 (85,2)
Toraks BT tutulum	**Normal**	3 (3,8)
	Periferik	42 (53,2)
	Santral	5 (6,3)
	Diffüz	29 (36,7)
Buzlu cam	**Yok**	8 (9,9)
	Var	73 (90,1)
Konsolidasyon	**Yok**	62 (76,5)
	Var	19 (23,5)
Hava bronkogramı	**Yok**	62 (60,2)

	Var	19 (18,4)
Vasküler genişleme	**Yok**	80 (98,8)
	Var	1 (1,2)
Halo-ters halo	**Yok**	75 (92,6)
	Var	6 (7,4)
Kaldırım taşı bulgusu	**Yok**	81 (100,0)
	Var	0 (0,0)
Nodüller	**Yok**	61 (75,3)
	Var	20 (24,7)
Diğer	**Yok**	74 (91,4)
	Var	7 (6,8)

Araştırmaya katılan olguların akciğer grafisi yerleşimi incelendiğinde; %8,2'sinde (n=6) normal, %11'inde (n=8) tek taraflı, %80,8'inde ise (n=59) bilateral olduğu görüldü.

Olguların akciğer grafisi tutulumu incelendiğinde; %8,2'sinde (n=6) normal, %90,4'ünde (n=66) heterojen, %1,4'ünde ise (n=1) homojen olduğu görüldü.

Olguların diğer akciğer grafisi incelendiğinde; %3,9'unda (n=4) sıvı, %21,4'ünde (n=66) nodül olduğu görüldü.

Araştırmaya katılan olguların toraks BT yerleşimi incelendiğinde; %6,2'sinde (n=5) normal, %8,6'sında (n=7) tek taraflı, %85,2'sinde ise (n=69) bilateral olduğu görüldü.

Olguların toraks BT tutulumu incelendiğinde; %3,8'sinde (n=3) normal, %53,2'sinde (n=42) periferik, %6,3'ünde (n=5) santral, %36,7'sinde (n=29) diffüz olduğu görüldü.

Olguların %92,4'ünde (n=73) buzlu cam görülmekteyken; %24,7'sinde (n=19) konsolidasyon, %24,7'sinde (n=19) hava brognkogramı, %1,3'ünde (n=1)

vasküler genişleme, %7,8'inde (n=6) halo ters halo, %24,7'sinde (n=19) nödüller, %6,8'inde (n=7) diğer görüntüler saptanmıştır.

Tablo 10: Kullanılan İlaçların Dağılımı

		n (%)
Hidroklorokin	**Var**	40 (38,8)
	Yok	63 (61,2)
Oseltamivir	**Var**	64 (62,1)
	Yok	39 (37,9)
Favipiravir	**Var**	7 (6,8)
	Yok	96 (93,2)
DMAH	**Var**	24 (23,5)
	Yok	78 (76,5)
Antibiyotik ilaç sayısı	**Yok**	1 (1,0)
	1 ilaç	47 (45,6)
	2 ilaç	32 (31,1)
	3 ve üzeri ilaç	23 (22,3)
	Ort±Ss	2±1
	Medyan (Min-Maks)	2 (0-7)

Araştırmaya katılan olguların %38,8'ine (n=40) Hidroklorokin, %62,1'inde Oseltamivir, %6,8'ine Favipiravir, %23,5'ine (n=24) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ilaç verildiği görülmektedir.

Olgulara verilen antibiyotik ilaç sayıları incelendiğinde; olguların %45,6'sına(n=47) tek ilaç, %31,1'ine (n=32) iki ilaç, %22,3'üne (n=23) üç ve üzeri ilaç verilmiştir. Ortalama ilaç sayısı 2 olarak saptanmıştır.

Tablo 11: Olguların Son Durumlarının Dağılımı

Sonuç	n (%)
Taburcu	85 (82,5)
Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)	5 (4,9)
YBÜ sonrası taburcu	2 (1,9)
Ölüm	11 (10,7)

Araştırmaya katılan olguların son durumları incelendiğinde %82,5'i (n=82) taburcu olmuşken; %4,9'u (n=5) yoğun bakım ünitesine girmiş, %1,9'u (n=2) yoğun bakım ünitesinden sonra taburcu olmuş ve %10,7'si (n=11) ölüm ile sonuçlandığı görülmektedir.

Tablo 12: CDVP solunum paneli test sonuçları dağılımı

	Diğer Viral Pnömoniler	
N=60	**N**	**%**
Adenovirüs+Human metapneumovirüs	3	5.1%
Coronavirüs NL63	4	6,7%
Coronavirüs HKU1	4	6,7%
Coronavirüs 229E	2	3,3%
Human metapneumovirüs	6	10%
İnfluenza A/H1-2009	22	36,8%
İnfluenza A/H3	7	11,7%
influenza B	2	5,1%
Rhinovirüs	7	11.7%
Enterovirüs+Rhinovirüs	5	8,3%
RSV	5	8,3%

En yüksek oranda %36,8 ile İnfluenza A/H1-2009 gelirken bunu %11,7 ile İnfluenza A/H3 ve Rhinovirüs takip etmekte, daha sonra %10 ile human

metapneumovirüs ve %8,3 ile Rhinovirüs, Enterovirüs ve RSV takip etmektedir. Daha düşük yüzdeler ile Coronavirüs, Adenovirüs ve İnfluenza B saptanmaktadır.

Tablo 13: Gruplara Göre Olguların Tanımlayıcı Özeliklerinin Karşılaştırılması

		Covid-19	CDVP	*P*
Yaş	*Ort±Ss*	57,58±14,82	66,27±16,69	***[a]0,008*** **
	Medyan (Min-Maks)	57 (32-89)	69,5 (17-88)	
Cinsiyet	**Erkek**	22 (51,2)	29 (48,3)	***[b]0,777***
	Kadın	21 (48,8)	31 (51,7)	
İmmunsupresyon	**Yok**	41 (95,3)	33 (55,0)	***[b]0,001*** **
	Var	2 (4,7)	27 (45,0)	
Sigara kullanımı (n=65)	**Var**	2 (18,2)	2 (3,7)	***[e]0,007*** **
	Yok	9 (81,8)	30 (55,6)	
	Bırakmış	0 (0,0)	22 (40,7)	
Sigara kullanım yılı (n=26)	*Ort±Ss*	17,50±3,53	23,08±13,83	***[a]0,592***
	Medyan (Min-Maks)	17,5 (15-20)	20 (7-50)	

[a]Student t-Test

[b]Chi Square Test

[e]Fisher Freeman Halton Test

*** p<0,01*

Gruplara göre olguların yaşları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,008; p<0,01). CDVP grubundaki olguların yaşları istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların immünsüpresif durumun varlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,001; p<0,01). CDVP grubundaki olguların immünsüpresif durumun varlığı istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların sigara kullanımları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,007; p<0,01). CDVP grubunda sigara kullanımını bırakmış olgular istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların cinsiyetleri ve sigara kullanım yılları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05).

Tablo 14: Gruplara Göre Semptom Gösteren Olguların Karşılaştırılması

n(%)		Covid-19(n=43)	CDVP (n=60)	*P*
Semptom görülmesi	**Yok**	2 (4,7)	1 (1,7)	[c]***0,570***
	Var	41 (95,3)	59 (98,3)	
Boğaz ağrısı	**Yok**	41 (95,3)	56 (93,3)	[c]***1,000***
	Var	2 (4,7)	4 (6,7)	
Öksürük	**Yok**	18(41,9)	6 (10,0)	[b]***0,001****
	Var	25 (58,1)	54 (90,0)	
Nefes darlığı	**Yok**	27 (62,8)	26 (43,3)	[b]***0,51***
	Var	16 (37,2)	34 (56,7)	
Ateş	**Yok**	25 (58,1)	25 (41,7)	[b]***0,099***
	Var	18 (41,9)	35 (58,3)	
İshal	**Yok**	42 (97,7)	58 (96,7)	[c]***1,000***
	Var	1 (2,3)	2 (3,3)	
Bulantı-kusma	**Yok**	39 (90,7)	56 (93,3)	[c]***0,717***
	Var	4 (9,3)	4 (6,7)	
Göğüs ağrısı	**Yok**	43 (100,0)	59 (98,3)	[c]***1,000***
	Var	0 (0,0)	1 (1,7)	
Halsizlik	**Yok**	31 (72,1)	44 (73,3)	[b]***0,889***
	Var	12 (27,9)	16 (26,7)	
Miyalji	**Yok**	29 (67,4)	57 (95,0)	[c]***0,001****
	Var	14 (32,6)	3 (5,0)	
Anosmi	**Yok**	43 (100,0)	60 (100,0)	**-**
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	
Disguzi	**Yok**	43 (100,0)	59 (100,0)	**-**

	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	
Diğer semptomlar	**Yok**	38 (88,4)	57 (95,0)	[c]***0,273***
	Var	5 (11,6)	3 (5,0)	

[b]*Chi Square Test*

[c]*Fisher Exact Test*

[**]*p<0,01*

Gruplara göre olgularda öksürük semptomu görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). CDVP grubunda olan olguların öksürük semptomu göstermesi istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların miyalji semptomu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Covid-19 grubunda miyalji semptomu görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların semptom görülmesi, boğaz ağrısı, nefes darlığı, ateş, ishal, bulantı-kusma, göğüs ağrısı, halsizlik ve diğer semptomların görülme durumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05).

Tablo 15: Gruplara Göre Ek Hastalığı Olan Olguların Karşılaştırılması

		Covid-19 (n=43)	**CDVP (n=60)**	***P***
Ek hastalık	**Yok**	14 (32,6)	5 (8,3)	[b]***0,002***[**]
	Var	29 (67,4)	55 (91,7)	
HT	**Yok**	26 (60,5)	34 (56,7)	[b]***0,700***
	Var	17 (39,5)	26 (43,3)	
KKY	**Yok**	43 (100,0)	49 (81,7)	[c]***0,002***[*]
	Var	0 (0,0)	11 (18,3)	
IKH	**Yok**	43 (100,0)	55 (91,7)	[c]***0,073***
	Var	0 (0,0)	5 (8,3)	
DM	**Yok**	30 (69,8)	41 (76,7)	[b]***0,432***

	Var	13 (30,2)	14 (23,3)	
KOAH	**Yok**	42 (97,7)	48 (80,0)	***[c]0,007****
	Var	1 (2,3)	12 (20,0)	
Astım	**Yok**	40 (93,0)	51 (85,0)	***[c]0,351***
	Var	3 (7,0)	9 (15,0)	
Malignite	**Yok**	43 (100,0)	43 (71,7)	***[c]0,001*** **
	Var	0 (0,0)	17 (28,3)	
KAH	**Yok**	38 (88,4)	48 (80,0)	***[b]0,259***
	Var	5 (11,6)	12 (20,0)	
KBH	**Yok**	27 (93,1)	50 (90,9)	***[c]1,000***
	Var	2 (6,9)	5 (9,1)	
Diğer ek hastalık	**Yok**	18 (62,1)	30 (55,6)	***[b]0,567***
	Var	11 (37,9)	24 (44,4)	

[b]Chi Square Test

[c]Fisher Exact Test

*** p<0,01*

CDVP grubundaki olgularda herhangi bir ek hastalık görülme istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,002; p<0,01).

CDVP grubundaki olgularda KKY ve KOAH görülme oranları Covid-19 olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (*sırasıyla* p=0,013;p=0,029; p<0,05).

CDVP grubundaki olgularda malignite görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Gruplara göre olgularda HT, IKH, DM, astım, KAH, KBH, diğer ek hastalık görülme durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 16: Gruplara Göre Yatış Yapan Olguların Karşılaştırılması

		Covid-19	**CDVP**	***P***
Yatış süresi	*Ort±Ss*	6,30±3,24	11,15±9,59	***[a]0,001*** **

	Medyan (Min-Maks)	5 (3-15)	8 (0-48)	
YBÜ yatışı	**Yok**	36 (83,7)	48 (81,4)	[b]***0,757***
	Var	7 (16,3)	11 (18,6)	
YBÜ yatış süresi	*Ort±Ss*	9,00±9,52	14,50±22,73	[a]***0,570***
	Medyan (Min-Maks)	6 (3-30)	4,5 (2-60)	
Yatış SpO_2	*Ort±Ss*	94,91±3,89	86,00±5,39	[a]***0,001*****
	Medyan (Min-Maks)	96 (83-99)	87 (66-95)	
Taburculuk SpO_2	*Ort±Ss*	95,68±2,67	93,60±4,74	[a]***0,015****
	Medyan (Min-Maks)	96 (89-99)	94 (69-99)	
Mortalite	**Yok**	40 (93,0)	54 (90,0)	[c]***0,731***
	Var	3 (7,0)	6 (100,0)	
Yatış ateşi	*Ort±Ss*	36,93±0,94	37,17±1,01	[d]***0,033****
	Medyan (Min-Maks)	36,5 (36-38,8)	37 (35,1-40,0)	
Sürüntü sonucu	**Negatif**	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Pozitif	43 (100,0)	60 (100,0)	

[a]Student t-Test

[b]Chi Square Test

[c]Fisher Exact Test

[d]Mann Whitney-U Test

***p<0,01* **p<0,05*

Gruplara göre olguların yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,001; p<0,01). CDVP grubundaki olguların yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun olarak saptanmıştır.

Gruplara göre olguların yatışta oksijen saturasyonu (SpO_2) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,001; p<0,01). Covid-19 grubundaki olguların yatış SpO_2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların çıkış SpO_2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,015; p<0,05). Covid-19 grubundaki olguların çıkış SpO_2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların yatıştaki ateş düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,033; p<0,05). CDVP grubundaki olguların yatıştaki ateş düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Yoğun bakım ünitesinde yatış durumu, YBÜ yatış süresi ve mortalite varlığı, gruplara göre olguların istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 17: Gruplara Göre Laboratuar verilerinin Karşılaştırılması

		Covid-19	**Diğer Viral Pnömoniler**	***P***
WBC	*Ort±Ss*	5914,63±2999,63	21231,02±53270,43	***[d]0,002*** **
	Medyan (Min-Maks)	4900 (2300-13800)	8100 (7,9-300000)	
Nötrofil sayısı	*Ort±Ss*	3975,00±2647,47	9078,00±10476,85	***[d]0,001*** **
	Medyan (Min-Maks)	3250 (1300-11900)	6400 (0-63000)	
HGB	*Ort±Ss*	12,71±1,69	11,74±2,27	***[d]0,043*** *
	Medyan (Min-Maks)	12,9 (8,1-15,6)	12 (6,2-15,9)	
Lenfosit sayısı	*Ort±Ss*	1402,56±841,83	4789,25±28529,7	***[d]0,039*** *
	Medyan (Min-Maks)	1300 (400-5400)	950 (0-222000)	
PLT	*Ort±Ss*	196146,34±57935,55	221666,67±111051,93	***[d]0,445***
	Medyan (Min-Maks)	175000 (122000-372000)	201000 (5000-639000)	
LDH	*Ort±Ss*	8635,55±37275,29	301,64±112,93	***[d]0,786***
	Medyan (Min-Maks)	293 (162-167000)	301 (177-606)	
Troponin	*Ort±Ss*	0,02±0,02	0,03±0,02	***[d]0,006*** **
	Medyan (Min-Maks)	0 (0-0,1)	0 (0-0,1)	
D-dimer	*Ort±Ss*	1172,61±911,03	1730,00±1427,17	***[d]0,490***
	Medyan (Min-Maks)	890 (170-3180)	1410 (490-3290)	
Üre	*Ort±Ss*	30,95±14,88	49,28±37,54	***[d]0,003*** **

	Medyan (Min-Maks)	27 (14-90)	36,5 (10-184)	
Serum kreatinin	*Ort±Ss*	0,83±0,27	0,87±0,62	***[d]0,898***
	Medyan (Min-Maks)	0,8 (0,5-1,8)	0,8 (0-2,3)	
ALT	*Ort±Ss*	23,85±14,84	29,93±29,05	***[d]0,418***
	Medyan (Min-Maks)	21 (4-71)	25,5 (4-201)	
Total bilirubin	*Ort±Ss*	0,24±0,25	0,62±0,49	***[d]0,001****
	Medyan (Min-Maks)	0,2 (0,1-0,9)	0,5 (0,1-3,4)	
CRP	*Ort±Ss*	55,32±64,35	121,07±92,94	***[d]0,001****
	Medyan (Min-Maks)	26 (3-262)	121 (3-420)	
Prokalsitonin	*Ort±Ss*	0,15±0,19	138,12±892,06	***[d]0,222***
	Medyan (Min-Maks)	0,1 (0,1-0,5)	0,2 (0-5920)	
Albümin	*Ort±Ss*	3,71±0,59	3,3±0,73	***[a]0,075***
	Medyan (Min-Maks)	3,7 (2,8-5,1)	3,1 (1,9-5,1)	
INR	*Ort±Ss*	1,01±0,12	1,24±0,69	***[d]0,001****
	Medyan (Min-Maks)	1 (0,8-1,3)	1,1 (0-4,1)	

[a]Student t-Test

[d]Mann Whitney-U Test *$^{**}p<0,01$* *$^{*}p<0,05$*

Olguların WBC ölçümleri ve Nötrofil sayıları, gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,002; p=0,001; p<0,01). CDVP grubundaki olguların WBC ölçümleri ve nötrofil sayıları istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur.

Gruplara göre olguların HGB ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,043; p<0,05). Covid-19 grubundaki olguların Hb ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur.

Gruplara göre olguların Lenfosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,039; p<0,05). CDVP grubundaki olguların Lenfosit sayıları istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur.

Gruplara göre olguların troponin ve üre ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,006; p=0,003; p<0,01). CDVP

grubundaki olguların troponin ve üre ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur.

Gruplara göre olguların total bilirubin, CRP ve INR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (*sırasıyla*p=0,001; p=0,001; p=0,001; p<0,01). CDVP grubunda bu değerler istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların PLT, LDH, D-dimer, kreatinin, ALT, prokalsitonin, albümin ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. (p>0,05).

Tablo 18: Radyolojik bulguların Gruplara Göre Karşılaştırılması

		Covid-19 n(%)	**CDVP n (%)**	***P***
Akciğer Grafi	***N***	*12*	*57*	
Akciğer grafisi yerleşim	**Normal**	4 (25,0)	2 (3,5)	***[e]0,002*** **
	Tek taraflı	4 (25,0)	4 (7,0)	
	Bilateral	8 (50,0)	51 (89,5)	
Akciğer grafisi tutulum	**Normal**	4 (25,0)	2 (3,5)	***[e]0,005*** **
	Homojen	1 (6,3)	0 (0,0)	
	Heterojen	11 (68,8)	55 (96,5)	
	N	*2*	*24*	
Akciğer grafisi diğer	**Sıvı**	2 (100,0)	2 (8,3)	***[c]0,018*** **
	Nodül	0 (0,0)	22 (91,7)	
Toraks BT	***N***	*39*	*42*	
Toraks BT yerleşim	**Normal**	2 (5,1)	3 (7,1)	***[e]0,905***
	Tek taraflı	4 (10,3)	3 (7,1)	
	Bilateral	33 (84,6)	36 (85,7)	
Toraks BT tutulum	**Normal**	2 (5,1)	1 (2,5)	***[e]0,001*** **
	Periferik	32 (82,1)	10 (25,0)	
	Santral	1 (2,6)	4 (10,0)	
	Diffüz	4 (10,3)	25 (62,5)	

Buzlu cam	**Yok**	3 (7,7)	5 (11,9)	***[c]0,714***
	Var	36 (92,3)	37 (88,1)	
Konsolidasyon	**Yok**	36 (92,3)	26 (61,9)	***[c]0,001[**]***
	Var	3 (7,7)	16 (38,1)	
Hava bronkogramı	**Yok**	36 (92,3)	26 (61,9)	***[c]0,001[**]***
	Var	3 (7,7)	16 (38,1)	
Vasküler genişleme	**Yok**	38 (97,4)	42 (100,0)	***0,481***
	Var	1 (2,6)	0 (0,0)	
Halo-ters halo	**Yok**	39 (100,0)	36 (85,7)	***[c]0,026[*]***
	Var	0 (0,0)	6 (14,3)	
Kaldırım taşı bulgusu	**Yok**	39 (100,0)	42(100,0)	**-**
	Var	0	0	
Nodüller	**Yok**	38 (97,4)	23 (54,8)	***[c]0,001[**]***
	Var	1 (2,6)	19 (45,2)	
Diğer	**Yok**	38 (97,4)	36 (85,7)	***[c]0,110***
	Var	1 (2,6)	6 (14,3)	

[c]Fisher Exact Test

[e]Fisher Freeman Halton Test

[**]p<0,01 [*]p<0,05

Gruplara göre olguların akciğer grafisi yerleşim sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farlılık gözlendi (p=0,001; p<0,01). Covid-19 grubunda olan olguların akciğer grafisi yerleşimi normal ve tek taraflı olma oranı; CDVP grubunda ise bilateral olma oranı istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptandı.

Akciğer grafisi tutulum sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farlılık görüldü (p=0,005; p<0,01). Covid-19 grubunda olan olguların akciğer grafisi tutulumu normal, CDVP grubunda ise heterojen olma oranı istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulundu.

Gruplara göre olguların diğer akciğer grafisi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farlılık görüldü (p=0,018; p<0,05). CDVP grubundaki olgularda nodül oranı istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların toraks BT tutulum sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farlılık görülmektedir (p=0,001; p<0,01). Covid-19 grubunda olan olguların toraks BT tutulum periferik; Covid dışı viral pnömoni grubunda ise diffüz tutulum oranı anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların konsolidasyon görüntüleme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,001; p<0,01). CDVP grubunda konsolidasyon oranı anlamı yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların hava-bronkogramı görüntüleme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,001; p<0,01). CDVP grubundaki olgularda hava bronkogramı oranı anlamı yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olguların halo-ters halo ve nodüller görüntüleme sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,026; p=0,026; p<0,05). CDVP grubunda her iki oranda anlamı yüksektir.

Gruplara göre olguların toraks BT yerleşim, buzlu cam, vasküler genişleme, ve diğer görüntüleme sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

Tablo 19: Gruplara Göre Olgulara Verilen İlaçların Karşılaştırılması

		Covid-19 (n=43)	**CDVP (n=60)**	***P***
Hidroklorokin	**Yok**	3 (7,0)	60 (100,0)	***[b]0,001****
	Var	40 (93,0)	0 (0,0)	
Oseltamivir	**Yok**	13 (30,2)	26 (43,3)	***[b]0,176***
	Var	30 869,8)	34 (56,7)	
Favipiravir	**Yok**	36 (83,7)	60 (100,0)	***[c]0,002****
	Var	7 (16,3)	0 (0,0)	
DMAH	**Yok**	26 (60,5)	52 (88,1)	***[b]0,001****
	Var	17 (39,5)	7 (11,9)	

Antibiyotik ilaç sayısı	*Ort±Ss*	1,05±0,21	2,63±1,42	***[d]0,001*** ***
	Medyan (Min-Maks)	1 (1-2)	2 (0-7)	

[b]Chi Square Test

[c]Fisher Exact Test

[d]Mann Whitney-U Test

*** p<0,01*

Hidroklorokin, favipiravir ve DMAH ilaç kullanımı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,001; p=0,002; p=0,001; p<0,01). Covid-19 grubundaki olgulara bu ilaçların verilmesi istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır.

Gruplara göre olgulara verilen oseltamivir ilacı verilmesi durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

Gruplara göre olgulara verilen antibiyotik sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p=0,001; p<0,01). CDVP grubundaki olgularına daha yüksek sayıda antibiyotik verilmiştir.

Tablo 20: Gruplara Göre Olguların Son Durumlarının Karşılaştırılması

Sonuç	**Covid-19 (n=43)**	**CDVP (n=60)**	***P***
Taburcu	38 (88,4)	47 (75,3)	***[e]0,079***
Yoğun bakım ünitesi	1 (2,3)	4 (6,7)	
YBÜ sonrası taburcu	2 (4,7)	0 (0,0)	
Ölüm	2 (4,7)	9 (15,0)	

[e]Fisher Freeman Halton Test

Gruplara göre olguların son durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Covid-19, viral bir pnömoni olmasına rağmen klinik, radiyolojik, laboratuvar ve prognoz açısından CDVP'lerden farklı özellikler barındırabilmektedir. Bu çalışmamızda Covid-19 pnömonisi klinik, laboratuvar, radyolojik bulguları ve prognoz açısından CDVP grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda hastaneye yatırılarak takip edilen 60 CDVP olgusu ve 53 Covid-19 olgusu çalışmaya alınmıştır. Covid-19 tanısı için Covid-19 PCR sonucu pozitifliği kriteri aranmıştır. CDVP tanısı, solunum paneli testinde virüs saptanması ile konulmuştur. Solunum paneli test sonucuna bakıldığında %36,8 İnfluenza A/H1-2009 tespit edilmiştir, bunu %11,7 ile İnfluenza A/H3 ve Rhinovirüs takip etmekte, daha sonra %10 ile Human metapneumovirüs ve %8,3 ile Rhinovirüs, Enterovirüs ve RSV gelmektedir. Daha düşük yüzdeler ile Coronavirüs, Adenovirüs ve İnfluenza B saptanmıştır. Böylece çalışmamız, diğer çalışmalardan farklı olarak, daha çeşitli viral pnömonileri içeren grupların değerlendirilmesine olanak sunmuştur.

Covid-19 pnömonisi bir viral pnömonidir. Bulaşıcılığı yüksek olan bu hastalık 2020'de pandemiye neden olmuştur. Bu hastalığın bulaşıcılığı yüksek olduğu için erken tanı koymak hastanın izolasyonu için önem taşımaktadır. Tanıda kullanılan Covid-19 PCR testinin yanlış negatiflik oranı %56,41, yanlış pozitiflik oranı %9,38 saptanmıştır (33).

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmamızda, iki viral pnömoni grubu karşılaştırıldı, Gruplara göre olgular karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p=0,008$; $p<0,01$). CDVP grubundaki olguların yaşları daha yüksek saptanmıştır. CDVP grubunda immünsüpresyon varlığı, sigara kullanımını bırakmış olguların sayısı, öksürük ile başvuran hastaların oranı daha yüksek bulunmuştur. Covid-19 grubunda miyalji ile başvuran hastaların oranı daha yüksek bulunmuştur. CDVP grubundaki olgularda herhangi bir ek hastalık görülme oranı daha yüksek saptanmıştır, KKY, KOAH ve malignite görülme oranları Covid-19 olgularına göre daha yüksek olarak bulunmuştur. CDVP grubundaki olguların yatış süresi daha uzun olarak saptanmıştır. Covid-19 grubundaki olguların yatış SpO_2 düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Covid-19 grubundaki olguların taburculukta ölçülen SpO_2

düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. CDVP grubundaki olguların yatıştaki ateş düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde yatış durumu, YBÜ yatış süresi ve mortalite varlığı, gruplara göre olguların arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. CDVP grubundaki olguların lökosit ölçümleri ve nötrofil sayıları daha yüksek bulunmuştur. Covid-19 grubundaki olguların HGB ölçümleri daha yüksek bulunmuştur. CDVP grubundaki olguların lenfosit sayıları, troponin, üre, CRP, INR değerleri daha yüksek saptanmıştır. Covid-19 grubunda olan olguların akciğer grafisi yerleşimi normal ve tek taraflı olma oranı; CDVP grubunda ise bilateral olma oranı daha yüksek saptanmıştır. Covid-19 grubunda olan olguların akciğer grafisi tutulumu normal, CDVP grubunda ise heterojen olma oranı daha yüksek bulunmuştur. CDVP grubundaki olgularda nodül görülme oranı daha yüksek saptanmıştır. Covid-19 grubunda olan olguların toraks BT tutulumu periferik; Covid dışı viral pnömoni grubunda ise diffüz tutulum oranı anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır. CDVP grubundaki olgularda hava bronkogramı, halo ve ters halo belirtisi anlamlı olarak yüksektir. CDVP grubunda sekonder bakteriyel enfeksiyon oranı ve multipl antibiyotik ihtiyacı Covid-19'a göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Gruplara göre olguların son durumları ve prognoz arasında anlamlı farklılık görülmemektedir.

Jiajia Qu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Covid-19 pnömonisi olan hastalar, klinik, laboratuvar, radyolojik verileri ve prognoz açısından İnfluenza pnömonisi olguları ile karşılaştırılmıştır. Toplam 246 Covid-19 hastası ve 120 İnfluenza virüs hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında Covid-19'un yayılımı daha yüksek, böbrek tutulumu daha yüksek bulunmuştur. Asemptomatik başvuru sayısı daha yüksek ancak yaşlılarda, eşlik eden hastalık varlığında ve sigara içenlerde semptomların ağır olduğu görülmüştür. Her iki grupta da lenfosit sayısı düşük saptanmıştır. Sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığı İnfluenza virüs pnömonilerde daha yüksek oranda saptanmıştır (34).

Xiaoyan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada çocuklarda Covid-19 hastaları İnfluenza A ve İnfluenza B hastaları ile klinik olarak karşılaştırılmıştır. Toplam 315 Covid-19 hastası ve 1402 İnfluenza virüs hastası çalışmaya alınmıştır. İlk başvuruda ishal, kusma, başağrısı, vücut ağrısı semptomları Covid-19 hastalarında daha yüksek oranda saptanmıştır, ancak hastaneye yatış gerekliliği, yoğun bakım

ünitesine yatış gerekliliği veya mortalite açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (35).

Petrosillo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Covid-19, SARS ve MERS karşılaştırılması yapılmıştır. Klinik olarak aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Covid-19 grubu diğerlerine göre daha yüksek bulaştırıcılığa ve daha düşük mortaliteye sahip olduğu saptanmıştır (36).

Çalışmamızda hastaların yaş aralığı ortalama 65 olarak saptanmıştır. Alınan hastaların cinsiyetine bakıldığında %51 erkek ve %52 kadın olarak saptanmıştır. Bu açıdan Jiajia Qu ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucu ile benzerlik göstermektedir (34).

Çalışmamızda sigara kullanım yılları iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemektedir. CDVP grubunda olan hastaların yaşı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Jiajia Qu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü ele alınmış olup iki grup arasında fark saptanmamıştır ancak Covid-19 hastalarında ileri yaşta ve sigara öyküsü olanlarda semptom şiddeti artış göstermiştir (34).

Çalışmamızda, hastaların başvuru sırasında semptomları değerlendirilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında CDVP grubundaki olgularda yüksek ateş ve öksürük görülme sıklığı daha yüksek saptanmıştır. Covid-19 grubunda ise, miyalji daha yüksek oranda görülmüştür. Boğaz ağrısı, nefes darlığı, ateş, ishal, bulantı kusma, göğüs ağrısı, halsizlik ve diğer semptomların görülme sıklığı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Jiajia Qu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada semptomlar değerlendirilmiş, başvuru sırasında ateş yüksekliği İnfluenza virüs hasta grubunda daha yüksek saptanmıştır (34). Xiaoyan ve arkadaşlarının yaptığı pediatrik yaş grubu çalışmasında, başvuru sırasında ishal, kusma, baş ağrısı ve vücut ağrısı Covid-19 hastalarında daha yüksek saptanmıştır (35). N.Petrosillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Covid-19, SARS ve MERS karşılaştırılmış, başvuru semptomları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (36). EskildPetersen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Covid-19, SARS ve İnfluenza pnömonisi karşılaştırılmış, Covid-19 hastalarında başvuruda semptom görülmesi oranı daha az bulunmuştur. Ancak hastaların yaşı arttıkça semptomların arttığı gözlenmiştir (39).

Çalışmamızda eşlik eden ek hastalıklar ve immünsüpresyon varlığına bakıldığında, CDVP grubunda, immünsüpresif durumlar, malignite varlığı, KKY, KOAH hastalıkları daha yüksek oranda saptanmıştır. HT, KAH, DM ve astım hastalıkları her iki grubta benzer oranda gözlenmiştir. Selçuk Görmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Covid-19 hastaları, CDVP hastaları ile HT, KAH varlığı ve ACE inhibitör veya anjiyotensin reseptör bloker (ARB) ilaç kullanımı açısından karşılaştırılmıştır. HT, KAH hastalıkları Covid-19 hastalarında daha yüksek oranda saptanmıştır. Ancak ACE inhibitör veya ARB kullanımının hastalık üstünde etkisinin olmadığı gözlenmiştir (37).

Çalışmamızda hastaların laboratuvar bulguları kıyaslandığında CDVP grubundaki olguların WBC ölçümleri ve nötrofil, lenfosit sayıları daha yüksek bulunmuştur. Ancak HGB ölçümleri Covid-19 hastalarında daha yüksek bulunmuştur. CDVP grubundaki olguların troponin, üre, CRP, INR değerleri daha yüksek saptanmıştır. Gruplara göre olguların PLT, LDH, D-dimer, kreatinin, ALT, Prokalsitonin, albümin ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Jiajia Qu ve arkadaşları tarfından yapılan çalışmada her iki grupta da lenfosit sayısı düşük saptanmış, üre ve kreatin yüksekliği Covid-19 hastalarında daha yüksek oranda görülmüştür. İnfluenza grubunda prokalsitonin yüksekliği daha yüksek oranda saptanmıştır. Sedimentasyon, CRP, ALT, LDH ve albümin değerleri her iki grupta aynı oranda düşük olarak saptanmıştır (34).

Çalışmamızda radyolojik olarak iki grup karşılaştırıldığında, gruplara göre olguların akciğer grafisi yerleşim ve tutulum sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. Covid-19 grubunda olan olguların akciğer grafisi yerleşimi normal ve tek taraflı olma oranı; CDVP grubunda ise bilateral olma oranı istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır. Covid-19 grubunda olan olguların akciğer grafisi tutulumu normal, CDVP grubunda ise heterojen olma oranı anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır. CDVP grubundaki olgularda nodül varlığı oranı istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır. Gruplara göre olguların toraks BT tutulum sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farlılık görülmektedir. Covid-19 grubunda olan olguların toraks BT tutulum periferik; CDVP grubunda ise diffüz tutulum oranı anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır. CDVP grubunda konsolidasyon, hava bronkogram, nodül varlığı, halo ve ters halo bulgusu oranı

anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Gruplara göre olguların toraks BT yerleşim, buzlu cam, vasküler genişleme, ve diğer görüntüleme sonuçları istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir. Azadeh Eslambolchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda Covid-19 pnömonisi ile CDVP radyolojik olarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 47 çalışmanın derlemesi yapılmıştır, her iki grupta buzlu cam opasitesi aynı oranda saptanmıştır ancak yerleşim yeri, iki grup arasında farklı olup Covid-19 pnömonisinde BT tutulumu daha periferik, alt loblarda daha yaygın ve opasitenin etrafındaki akciğer parankimi normal olarak görülmüştür. Santral yerleşimli opasiteler ve konsolidasyon, nodül, tomurcuklanmış ağaç manzarası, plevral sıvı ve kavitasyon daha çok İnfluenza pnömonisinde görülmüştür. Subplevral tutulum, halo, ters halo belirtisi ve fibrotik bantlar Covid-19 pnömonilerde daha yüksek oranda saptanmıştır (40). BoZhang ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışmada Covid-19 pnömoni ile CDVP'lerin ToraksBT'leri kıyaslanmıştır. 128 Covid-19 hastası ve 47 CDVP hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışmada Covid-19 grubunda buzlu cam opasitesi, tutulumun yoğunluğu, lezyonların boyut farklılığı, subplevral yerleşimi ve alt lob tutulumu daha yüksek oranda saptanmıştır (33). XuChen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Covid-19, SARS ve MERS görüntüleme karşılaştırılması yapılmıştır. Covid-19 grubunda özellikle hastalığın erken evresinde daha çok fokal tutulum göstermiştir. Diğer viral pnömonilere kıyaslayınca Covid-19 pnömonisinde kaldırım taşı manzarası daha düşük oranda saptanmıştır. Ancak fibrozisin daha yüksek oranda saptandığı gözlenmiştir. MERS pnömonisinde ise tomurcuklanmış ağaç manzarası daha fazla gözlenmiştir (38).

Çalışmamızda iki grup tedavi açısından kıyaslandığında CDVP grubunda antibiyotik ihtiyacı daha çok olup sekonder bakteriyel enfeksiyon riski daha yüksek bulunmuştur. JiajiaQu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadada benzer sonuç saptanmıştır (34).

Çalışmamızda hastaların yatış sürelerine bakıldığında CDVP grubunda yatış süreleri diğer gruba göre daha uzun olarak saptanmıştır. Yatış sırasında ve taburculukta SpO_2 değerlerine bakıldığında CDVP grubunda daha belirgin düşük olarak saptanmıştır. Gruplara göre olguların son durumları (yoğun bakım ihtiyacı, ölüm veya taburculuk) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir. Benzer şekilde, Xiaoyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Covid-19, İnfluenza A

ve İnfluenza B hastalıkları arasında hastaneye yatış ihtiyacı, yoğun bakıma yatış ihtiyacı veya mortalite arasında anlamlı fark saptanmamıştır (35). Ancak N.Petrosillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Covid-19'da mortalite, MERS ve SARS ile kıyaslandığında daha düşük gözlenmiştir (38). Eskild Petersen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Covid-19, SARS ve MERS mortalite açısından kıyaslandığında mortalite multifaktoriyel değerlendirilmiş, anlamlı sonuca varılmamıştır (39).

Çalışmamızın bazı önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlar:

1. Çalışmamız retrospektif olup bakılması istenen değerler tüm hastalarda bakılamamıştır.
2. Covid-19 ile yatan hastalarda balgamda bakteriyel kültürü bakılmamış olup, kültürde üreme karşılaştırılması yapılamamıştır.
3. Covid-19 virüsü mutasyonlara uğramıştır, mutasyonlar arasında klinik, laboratuvar bulgular açısından farklılık saptanmıştır ancak bizim çalışmamız bir dönemde yapılmıştır ve tek mutasyon ele alınmıştır.
4. Çalışmanın yapıldığı dönem hastaların tedavisi sağlık bakanlığının yayınladığı Mayıs 2020 rehberine göre yapılmıştır. Ancak daha sonra tedavi değişikliği yapılmıştır sağlık bakanlığı tarafından ve rehber güncellenmiştir.
5. Çalışmanın yapıldığı dönemde Covid-19 aşısı mevcut değildi, ancak aşı yapılmaya başladıktan sonra Covid-19 hastalığının kliniği değitirmektedir.
6. Yaş ve komorbidite açısından eşleştirilmiş gruplar olmadığından prognoz karşılaştırması güvenilir olmayabilir.
7. Hasta sayımız kesin sonuçlara varmak için yeterli değil ve bu sonuçları kesinleştirmek için daha çok çalışma gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda viral pnömoni etkeni olarak Covid-19 ve Covid-19 dışı viral pnömoniler karşılaştırılmıştır. Covid PCR testinin yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik ihtimali mevcuttur, bu nedenle klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak aralarındaki farklılıkların saptanması tanı için değerli olabilir. Ayrıca, viral etkenler arasında prognostik veriler ve belirteçler farklılık gösterebilir.

1. CDVP grubundaki olguların yaşları daha yüksek saptanmıştır.
2. CDVP grubunda immünsüpresyon varlığı daha yüksek saptanmıştır.
3. CDVP grubunda sigara kullanımını bırakmış olguların sayısı daha yüksek saptanmıştır.
4. CDVP grubunda öksürük ile başvuran hastaların oranı daha yüksek bulunmuştur.
5. Covid-19 grubunda miyalji ile başvuran hastaların oranı daha yüksek bulunmuştur.
6. CDVP grubundaki olgularda herhangi bir ek hastalık görülme oranı daha yüksek saptanmıştır.
7. CDVP grubundaki olgularda KKY ve KOAH görülme oranları Covid-19 olgularına göre daha yüksek olarak bulunmuştur.
8. CDVP grubundaki olgularda malignite görülme oranı daha yüksek bulunmuştur.
9. CDVP grubundaki olguların yatış süresi daha uzun olarak saptanmıştır.
10. Covid-19 grubundaki olguların yatış SpO_2 düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.
11. Covid-19 grubundaki olguların taburculukta ölçülen SpO_2 düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.
12. CDVP grubundaki olguların yatıştaki ateş düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.
13. Yoğun bakım ünitesinde yatış durumu, YBÜ yatış süresi ve mortalite varlığı, gruplara göre olguların arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.
14. CDVP grubundaki olguların lökosit ve nötrofil sayıları daha yüksek bulunmuştur.
15. Covid-19 grubundaki olguların HGB ölçümleri daha yüksek bulunmuştur.
16. CDVP grubundaki olguların lenfosit sayıları daha yüksek bulunmuştur.
17. CDVP grubundaki olguların troponin ve üre ölçümleri daha yüksek bulunmuştur

18. CDVP grubunda CRP, INR değerleri daha yüksek saptanmıştır.
19. Covid-19 grubunda olan olguların akciğer grafisi yerleşimi normal ve tek taraflı olma oranı; CDVP grubunda ise bilateral olma oranı daha yüksek saptanmıştır.
20. Covid-19 grubunda olan olguların akciğer grafisi tutulumu normal, CDVP grubunda ise heterojen olma oranı daha yüksek bulunmuştur.
21. CDVP grubundaki olgularda nodül görülme oranı daha yüksek saptanmıştır.
22. Covid-19 grubunda olan olguların toraks BT tutulumu periferik; Covid dışı viral pnömoni grubunda ise diffüz tutulum oranı anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır.
23. CDVP grubundaki olgularda hava bronkogramı oranı daha yüksek saptanmıştır.
24. CDVP grubunda toraksBT'de halo ve ters halo belirtisi anlamlı olarak yüksektir.
25. CDVP grubunda sekonder bakteriyel enfeksiyon oranı ve multipl antibiyotik ihtiyacı Covid-19'a göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
26. Gruplara göre olguların son durumları ve prognoz arasında anlamlı farklılık görülmemektedir.

Sonuç olarak; Covid-19 pnömonisinin CDVP'den radyolojik olarak belirgin farkı olup, klinik olarak bazı semptomlarda farklılık göstermektedir. Laboratuvar değerlerinde de farklılıklar saptanmıştır. Bu durumun, hastalığın tanısında ve ayırıcı tanısında faydalı olacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte, prognoz açısından viral ajanlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Prof. Dr. Ahmet Ursavaş, Prof. Dr. Halis Akalın. COVID-19. 2021.
2. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. Viruses. 2018 Jul 26;10.
3. Walter JM, Wunderink RG. Testing for Respiratory Viruses in Adults With Severe Lower Respiratory Infection. Chest. 2018 Nov;154(5):1213-1222.
4. Shafagati N, Williams J. Human metapneumovirus - what we know now. F1000Res. 2018;7:135.
5. T.C Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün yayınladığı (COVID-19 Enfeksiyonu Genel Bilgiler, Epidemiyolojisi, Tanı ve Tedavi Rehberi, Ekim 2020.
6. Shin EJ, Kim Y, Jeong JY, Jung YM, Lee MH, Chung EH. The changes of prevalence and etiology of pediatric pneumonia from National Emergency Department Information System in Korea, between 2007 and 2014. Korean J Pediatr. 2018 Sep;61(9):291-300.
7. Bozio CH, Flanders WD, Finelli L, Bramley AM, Reed C, Gandhi NR, Vidal JE, Erdman D, Levine MZ, Lindstrom S, Ampofo K, Arnold SR, Self WH, Williams DJ, Grijalva CG, Anderson EJ, McCullers JA, Edwards KM, Pavia AT, Wunderink RG, Jain S. Use of Multiple Imputation to Estimate the Proportion of Respiratory Virus Detections Among Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. Open Forum Infect Dis. 2018 Apr;5(4):ofy061.
8. Sivanandy P, Zi Xien F, Woon Kit L, Tze Wei Y, Hui En K, Chia Lynn L. A review on current trends in the treatment of human infection with H7N9-avian influenza A. J Infect Public Health. 2019 Mar - Apr;12(2):153-158.
9. Garten R, Blanton L, Elal AIA, Alabi N, Barnes J, Biggerstaff M, Brammer L, Budd AP, Burns E, Cummings CN, Davis T, Garg S, Gubareva L, Jang Y, Kniss K, Kramer N, Lindstrom S, Mustaquim D, O'Halloran A, Sessions W, Taylor C, Xu X, Dugan VG, Fry AM, Wentworth DE, Katz J, Jernigan D. Update: Influenza Activity in the United States During the 2017-18 Season and Composition of the 2018-19 Influenza Vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Jun 08;67(22):634-642.
10. Cha MJ, Chung MJ, Kim K, Lee KS, Kim TJ, Kim TS. Clinical implication of radiographic scores in acute Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: Report from a single tertiary-referral center of South Korea. Eur J Radiol. 2018 Oct;107:196-202.
11. Zhang D, Mao H, Lou X, Pan J, Yan H, Tang H, Shu Y, Zhao Y, Cheng X, Tao H, Zhang Y, Ma X. Clinical evaluation of a panel of multiplex quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays for the detection of 16 respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia. Arch Virol. 2018 Oct;163(10):2855-2860.

12. Yıldırım D, Özdoğru Sağdıç D, Şeflek B, Çimentepe M, Bayram İ, Yarkın F. [Detection of influenza virus infections by molecular and immunofluorescence methods]. Mikrobiyol Bul. 2017 Oct;51(4):370-377.
13. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW., CHEST Expert Cough Panel*. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2018 Jan;153(1):196-209.
14. Alimi Y, Lim WS, Lansbury L, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. J Clin Virol. 2017 Oct;95:26-35.
15. Herlihy JM, D'Acremont V, Hay Burgess DC, Hamer DH. Diagnosis and Treatment of the Febrile Child. In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, editors. Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2). The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; Washington (DC): Apr 05, 2016.
16. "Virus toxonomy". International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). 2018.
17. "Bat Coronaviruses in China". *Viruses*. 11 (3). s. 210. 2019
18. "Novel Coronavirus 2019, Wuhan, China | CDC". 23 Ocak 2020.
19. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. J Clin Pathol. 2020;73:366-369.
20. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, et al. Genomic characterisation and epidemiyology of 2019 novel coronavirus: implications for virüs origins and receptor binding. Lancet. 2020 22;395:565-574.
21. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. Adv Virus Res. 2006;66:193-292.
22. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y et al.. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature. 2020;581:221-224.
23. Fung TS, Liu DX. Post-translational modifications of coronavirus proteins: roles and function. Future Virol. 2018;13:405-430.
24. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. Malays J Pathol. 2020;42:3-11.
25. McKechnie JL, Blish CA. The İnnate İmmune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19. Cell Host Microbe. 2020;27(6):863-869.
26. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science Immunity 2020 Jun 16;52(6):910-941.
27. Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVİD-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev İmmunol 2020;20 (6): 363-374.
28. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiograghic Finding in Patient Positive for COVID-19. Radiology 2020;296:E72-E78.
29. Sofia S, Boccatonda A, Montanari M, et al. Thoracic ultrasound and SARS- COVID-19: a pictorial essay. J Ultrasound 2020;23:217-21.
30. Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the Radiology Needs to Know. Radiographics 2020;40:1848-1865.

31. İmran Sağlık, SARS-CoV-2 Özellikleri ve Laboratuvar Tanısı (Bölüm 02). Sürekli Tıp Eğitim Pandemi Kitabı: Multidisipliner COVID-19.ed: Heper C. Bursa Tabip Odası Yayınları Rota Ofiste, Rota Barışcı Matbaacılık ve tanıtım Hizmetleri A.Ş. Bursa 01 Temmuz 2020, ISBN:978-605-9665-56-8 Sayfa:23-62.
32. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19; a recommendation to examine the effect of hydrochloroquine in preventing infection on and progression. J Antimicrob Chemother 2020; 75: 1667-70.
33. Zhang B, Wang X, Tian X, et al. Differences and prediction of imaging characteristics of COVID-19 and non-COVID-19 viral pneumonia: A multicenter study. Medicine (Baltimore). 2020;99(42):e22747. doi: 10.1097/MD.0000000000022747
34. Jiajia Qu , Lap Kam Chang , Xinghua Tang , Yiming Du , Xi Yang , Xiangjiao Liu , Ping Han & Yuwen Xue (2020) Clinical characteristics of COVID-19 and its comparison with influenza pneumonia, Acta Clinica Belgica, 75:5, 348-356, DOI: 10.1080/17843286.2020.1798668.
35. Song X, Delaney M, Shah RK, Campos JM, Wessel DL, DeBiasi RL. Comparison of Clinical Features of COVID-19 vs Seasonal Influenza A and B in US Children. JAMA Netw Open. 2020;3(9):e2020495. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.20495.
36. N. Petrosillo, G. Viceconte , O. Ergonul, G. Ippolito, E. Petersen. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related. Clinical Microbiology and Infection 26 (2020) 729e734.
37. Selçuk Görmez, M.D., Ceyda Erel Kırışoğlu, M.D., Mehmet Erkan Ekicibaşı, M.D., Aleks Değirmencioğlu, M.D., Ashok Paudel, M.D., Gökçe Akan, M.D., Fatmahan Atalar, M.D., Nevin Sarıgüzel, M.D., Burak Pamukçu, M.D. Hipertansiyon prevalansı ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi blokerleri kullanımının COVID-19 ve COVID-19 dışı viral pnömoni hastalarında karşılaştırılması. Turk Kardiyol Dern Ars 2021;49(4):286-292 doi: 10.5543/tkda.2021.87750.
38. Xu Chen, Gang Zhang, Shuaiying Hao, Lin Bai and Jingjing Lu. Similarities and Differences of Early Pulmonary CT Features of Pneumonia Caused by SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV: Comparison Based on a Systemic Review. Chin Med Sci J. 2020 Sep; 35(3): 254–261. doi: 10.24920/003727.
39. Eskild Petersen, Marion Koopmans, Unyeong Go, Davidson H Hamer, Nicola Petrosillo, Francesco Castelli, Merete Storgaard, Sulien Al Khalili, Lone Simonsen. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. The Lancet İnfecious Disease. Volume 7,issue 9, September 2020, Pages e238-e244.
40. Azadeh Eslambolchi, Ana Maliglig, Amit Gupta, Ali Gholamrezanezhad. COVID-19 or non-COVID viral pneumonia: How to differentiate based on the radiologic findings: World Journal of Radyoloji. 2020 December 28; 12(12): 289-301.