

**KLİNİKTE COVID-19**

*Gülbahar Darılmaz Yüce, M. Şule Akçay*

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaletine bağlı Wuhan'da Aralık 2019'da yeni bir koronavirüs enfeksiyonu başlamış, virüs nedenli bir pnömoni salgını gelişmiş ve bu salgın pandemiye yol açarak tüm dünyaya yayılmıştır (1). Etken virüs Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2" (SARS-CoV-2) ve neden olduğu hastalık ise Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (2,3). COVID-19 her yönüyle insan ırkı için büyük bir problem yaratmıştır. DSÖ verilerine göre; COVID-19 pandemisi 216 ülkeyi etkilemiş, 15 milyon 581 bin kişiye COVID-19 tanısı konulmuş, 635 bin kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu rakamlar her geçen gün artmaktadır (4).

Oldukça bulaşıcı olduğu bilinen SARS-CoV-2'nin esas olarak solunum damlacıkları ve yakın temas yoluyla yayıldığı düşünülmektedir (5). COVID-19'un inkübasyon süresi 1-14 gündür (ortalama 5-7 gün). Semptomların başlamasından önce pik viremi meydana gelmektedir. Bu durum, asemptomatik veya minimal semptomatik hastaların da hastalığı yayma potansiyeli olduğunu düşündürmektedir (6). Hastaneye yatırılan hastalarda, hastalık belirtilerinin başlangıcından hastaneden çıkışa kadar geçen ortalama süre 22 gündür. İnvaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda belirtilerin başlamasından ölüme kadar geçen süre ortalama 14 gündür (7). Enfekte hastaların %20'sinde hastane yatışı, %5'inde yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı olmaktadır (6).

**Semptomlar**

Hastaların %80'i hastalığı asemptomatik veya hafif şiddetli olarak geçirmektedir (6). Başlangıç semptomlarındaki çeşitliliğe rağmen COVID-19 hastalığında solunumsal semptomlar ön planda yer almaktadır. En sık gözlenen semptomlar ateş (%80-90), öksürük (%60-80) ve nefes darlığıdır (%18-46). Diğer viral enfeksiyonlara benzer şekilde COVID-19'un başlangıç semptomları arasında miyalji, halsizlik, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, bulantı, kusma ve ishal de bulunmaktadır (6). COVID-19 tanılı 1099 hasta içeren bir çalışmada hastaların %43,8'inin hastalık başlangıcında ateşli olduğu ve bu oranın hastaneye yatış olan hastalarda %88,7'ye yükseldiği bildirilmiştir. Özellikle, yaşlılarda ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde ateş gözlenmeyebilir (Tablo 1).

**Tablo 1.** COVID-19'lu hastalarda semptomlar (6).

Semptomlar	(%)
Ateş	80-90
Öksürük	60-80
Nefes darlığı	18-46
Yorgunluk	38
Vücut ağrısı /eklem ağrısı	15
Boğaz ağrısı	11-14
Baş ağrısı	6-14
Titreme	12
Burun akıntısı	5
Bulantı-kusma	5
İshal	2-10

COVID-19 öncelikle solunum yolu enfeksiyonu olarak rapor edilmesine rağmen, ortaya çıkan veriler; solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, nörolojik, hematolojik ve immün sistemin de dahil olduğu multisistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir. Viremiyi takiben SARS-CoV-2 öncelikle anjiyotensin converting enzim 2 (ACE2) seviyesi yüksek olan akciğer, kalp ve gastrointestinal sistem gibi dokuları etkilemektedir (8). COVID-19'lu hastalarda ekstrapulmoner komplikasyonlar da gelişmektedir (Tablo 2) (9).

### Klinik Gidiş

Hastaların bir kısmında genel viral enfeksiyon belirtileri ile hastalık başlar. Hafif şiddetteki hastalarda ateş, üst solunum yolu semptomları, boğaz ağrısı ve gastrointestinal sistem (GIS) belirtileri gözlenirken, orta-şiddetli hastalarda nefes darlığı, takipne (solunum hızı>24/dk), hipoksi (oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) oda havasında <%95), taşikardi (kalp atış hızı>110/dk) ve yorgunluk vardır. Şiddetli hastalarda oksijen satürasyonu %90'ın altına inerken, inotropik destek gerektiren hipotansiyon ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişmektedir. Kritik hastalarda ise solunum yetmezliği, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gözlenmektedir (6). Dispne ve hipoksemi genellikle hastalığın başlangıcından bir hafta sonra belirginleşir. Bazı hastaların dispne olmadan düşük oksijen seviyeleri sergiledikleri gösterilmiştir. Mutlu/sessiz hipoksemi olarak adlandırılan bu durum şaşırtıcıdır ve tam olarak mekanizması bilinmemektedir (10). Şiddetli hastaların %10-20'sinde parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>)/İnspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO<sub>2</sub>) oranının 300 mmHg'dan düşük olması ve eşlik eden kardiyojenik olmayan akciğer ödemi, ARDS geliştiğine işaret eder. ARDS, doğrudan veya dolaylı olarak gelişen akut sistemik inflamatuvar yanıtın sonucu olarak ortaya çıkan bir durumdur. Epitelial ve endotelial hücrelerin etkilenmesiyle yaygın alveoler hasar gelişir. Solunum yetmezliğinin ana nedeni olan ARDS, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. COVID-19 ilişkili ARDS'nin başlama süresi 8-12 gün olduğundan, ARDS Berlin kriterleri tarafından tanımlanan bir haftalık başlangıç süresinin COVID-19 ilişkili ARDS için geçerli olmadığı ileri sürülmüştür. ARDS akciğer kompliyansında azalma ve ciddi hipoksemiye neden olur, ancak COVID-19 ilişkili bazı ARDS hastalarında akciğer kompliyansı nispeten normal saptanmıştır

**Tablo 2.** COVID-19'lu hastalarda gözlenen ekstrapulmoner komplikasyonlar (9).

Sistem/Organ	Komplikasyon	Prevalans, %
Kardiyovasküler	Kardiyak hasar	7,2-27,8
	Kardiyak aritmi	5,9-16,7
	Miyokardit	4,8
	Kalp yetmezliği	23
Kan	Lenfositopeni	35-83,2
	Lökopeni	9-33,7
	Trombositopeni	12-36,2
	Anemi	3,1-51
	Koagülopati	2,9-34,1
Karaciğer	Yükselmiş AST	22,2-37
	Yükselmiş ALT	21,3-28
	Hiperbilirubinemi	10,5-18
	Akut karaciğer hasarı	2,1-15,4
Cilt	Eritematöz raş	15,9
	Yaygın ürtiker	3,4
	Suçiçeği benzeri veziküller	1,1
Renal	Akut böbrek hasarı	0,5-29
Oküler	Konjonktivit	31,6
Kulak-burun-boğaz	Tat alma bozukluğu	5,6-10,2
	Boğaz ağrısı	5,0-32,1
Santral sinir sistemi	Baş dönmesi	16,8
	Baş ağrısı	5,8-34
	Bilinç bozukluğu	7,5-9
	Akut iskemik stroke	5
Müsküler	Miyalji	14,9-52

(5,11,12). Çin tarafından yapılan en büyük epidemiyoloji çalışması 44.672 doğrulanmış COVID-19 vakasının %80,9'unun hafif pnömoni, %13,8'inin şiddetli ve %4,7'sinin kritik vakalar olduğunu göstermiştir (12). Kritik hastalarda bilinç değişikliği, düşük oksijen saturasyonu, azalmış idrar çıkışı, hipotansiyon, ritm bozuklukları, soğuk ekstremiteler, benekli cilt, kanda asidoz ve laktat artışı bulunmaktadır. Şiddetli ve kritik hastalarda yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır (5,13).

Özetle COVID-19 hızlı ve fulminan bir seyir izleyerek ölümcül bir hastalığa neden olabilecek çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Diğer hastalıklarda da sıkça görüldüğü gibi özellikle yüksek riskli gruplarda çoklu komplikasyonlar gelişmektedir. Bu hastalıkta görülen yaygın komplikasyonlar pnömoni, sepsis, multiorgan yetmezliği, ARDS, hipotan-

siyon, miyokardit, akut böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz ve yaygın damar içi pıhtılaşma-  
dır (DIC). Bazı olgularda klinik semptomlar ile laboratuvar ve görüntüleme bulgularının  
şiddetinde tutarsızlık vardır. Bu hastalarda hızlı klinik bozulma gelişebilir ve yakın izlem  
gereklidir (5,14-16). COVID-19 enfeksiyonunun tüm bu özellikleri SARS-CoV ve MERS-  
CoV ile benzerlik taşımaktadır (16).

### Sitokin Fırtınası

Uzun zamandır sitokinlerin viral enfeksiyonların seyri sırasında immünopatolojide  
önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Düzensiz ve aşırı bağışıklık tepkileri insan vücu-  
dunda bağışıklık hasarına neden olabilir. Bazı kanıtlar COVID-19 hastalığı sırasında, bazı  
hastalarda gözlenen şiddetli bozulmanın düzensiz ve aşırı sitokin salınımı ile yakından  
ilişkili olduğunu göstermektedir. "Sitokin fırtınası" enfeksiyon ve diğer uyarılara yanıt  
olarak aşırı sitokin salınımı ile ilgili genel bir terimdir. Patogenez karmaşıktır, ancak hem  
lokal hem de sistemik düzeylerde proinflamatuvar sitokin üretiminin düzeni kaybolmuş-  
tur. İnkübasyon döneminde ve hastalığın erken safhasında, nonspesifik semptomlarla  
birlikte periferik kan lökosit ve lenfosit sayıları hafifçe azalır. Semptomların başlamasın-  
dan yaklaşık 7 -14 gün sonra, inflamatuvar mediyatörlerin ve sitokinlerin belirgin artışı  
ile sitokin fırtınası görülebilir. Ciddi sitokin aktivasyonu dalak dahil olmak üzere lenfoid  
organların atrofisine neden olabilir ve lenfosit döngüsünü daha da bozabilir (8). Serum  
sitokin düzeyleri artış derecesi mortalite oranı ile pozitif korelasyon gösterir. Sitokin  
fırtınası, akciğer dışı çoklu organ yetmezliğinin klinik seyrini belirlemede de önemli bir  
faktördür. Solunum yetmezliği olmayan bazı COVID-19 hastalarında görülen akciğer dışı  
organ yetmezliği belirtilerinin inflamatuvar sitokin fırtınasının akciğer dışı doku ve organ-  
lara zarar vermesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (17).

### COVID-19 ve Trombotik Komplikasyonlar

COVID-19, aşırı inflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve DIC nedeniyle venöz ve ar-  
teriyel tromboembolik hastalıklara yatkınlık yaratmaktadır. Yoğun bakım hastaları trom-  
botik komplikasyonlar açısından en yüksek risk grubudur. Pulmoner emboli (PE), derin  
ven trombozu (DVT), iskemik inme ve miyokard enfarktüsü bu hastalarda sıklığı artan  
komplikasyonlardır. Trombotik olaylar morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (18,19).

Kanıtlanmış COVID-19 pnömonisi olan, standart dozlarda tromboprofilaksi verilmiş  
184 yoğun bakım hastasının incelendiği bir çalışmada trombotik olayların kümülatif in-  
sidansı %31, BT anjiyo ve /veya ultrasonografi ile tanı konulmuş venöz tromboemboli  
(VTE) tanısı %27, arteriyel trombotik olaylar ise %3,7 bulunmuştur. Pulmoner emboli  
en sık görülen trombotik komplikasyon (%81) olarak saptanmıştır. Protrombin süresi-  
nin (PT) 3 sn. veya aktive parsiyel tromboplastin (aPTT) süresinin 5 sn. spontan uzaması  
trombotik komplikasyonlar için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (18).

İtalya Milan'da doğrulanmış COVID-19 tanısı ile yatan 388 hastada tromboembolik  
olaylar incelenmiştir. Tüm hastaların %7,7'sinde, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarının  
%27,6'sında ve servis hastalarının da %6,4'ünde tromboembolik bir olay gelişmiştir. Has-  
taların yarısında tromboembolik olay yatışın ilk 24 saatinde gelişmiştir (20). COVID-19'lu

tromboprofilaksi alan yoğun bakım hastalarında pulmoner emboli oranı %20,6 bulunmuş olup, influenza hastalarında saptanan pulmoner emboli sıklığından (%7,5) iki katından daha yüksek olması dikkat çekicidir (21). Pulmoner emboli saptanan hastaların daha fazla mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu görülmüştür (22). Asemptomatik, hafif COVID-19 enfeksiyonu olan veya ayaktan takip edilen hastalarda VTE riskine dikkat etmek gerekmektedir. Solunum sıkıntısı, oksijenasyonda ani bozulma veya hipotansiyonu olan hastalarda PE'nin erken teşhisi büyük önem taşımaktadır. Serum D-dimer değerlendirilmesinin yanı sıra venöz dopler ve yatak başı ekokardiyografi gibi önerilen görüntüleme teknikleri DVT ve/veya PE'nin araştırılması için yararlı olabilir (8).

D-dimer düzeyi, ağır hastalarda VTE'yi öngörmeye iyi bir indekstir. Antikoagülan tedavi aldıktan sonra, D-dimer seviyesinin azalması D-dimerin sadece trombozu tahmin etmekle kalmayıp aynı zamanda antikoagülanların etkinliğinin de izleminde faydalı olacağı anlamına gelebilir (23). COVID-19'a sekonder gelişen ağır inflamatuvar yanıt; hemostazda ciddi bir düzensizliğe sebep olarak azalmış trombosit sayısı, D-dimer gibi fibrin yıkım ürünlerinde artma ve azalmış fibrinojen düzeyi ile karakterize tüketim koagülopatisi de denilen DIC'e sebep olur (24).

Bazı yayınlar şiddetli COVID-19 hastalığında bildirilen inflamatuvar yanıtın, tipik ARDS veya sitokin fırtınası ile uyumlu olmadığına altta yatan başka bir hastalık mekanizması mevcut olabileceğine dikkat çekmektedir. Fizyolojik ve patolojik kanıtlar, vasküler hastalığın COVID-19 patogenezinde katkıda bulunan önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Pulmoner şant ise artmış vazodilatasyon ve endotel disfonksiyonunun bir sonucudur. Başvuru anında çekilen bilgisayarlı tomografilerin incelendiği bir çalışmada hastaların %89'unda post-segmental vasküler genişleme saptanması bu görüşü desteklemektedir. Çalışmalarda ölü boşluk hacminin artmış olarak bulunması trombotik mikroanjyopati veya pulmoner emboliye bağlı vasküler trombozu düşündürmektedir. COVID-19 fizyopatolojisinde koagülasyon sistemi, endotel hasarı ve embolik olayların tespiti otopsi çalışmalarında da gösterilmiştir. Otopsilerde, akciğerde vasküler konjesyon da saptanmıştır (25,26).

### COVID-19 ve Kardiyolojik Bulgular

COVID-19'da kardiyak tutulumun kesin mekanizması halen araştırılmaktadır. Ancak birkaç mekanizma kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (27):

1. Doğrudan miyokard hasarı- SARS-CoV-2'nin ACE2'ye bağlanması, ACE2 sinyal yollarında değişikliğe neden olarak akut miyokard hasarına yol açabilir.
2. Sistemik inflamasyon-COVID-19'un daha şiddetli formları, akut sistemik inflamatuvar yanıt ve sitokin fırtınası ile karakterizedir, bu durum çoklu organ yetmezliğine yol açarak birden fazla organın hasarına neden olabilir.
3. Değişen miyokardiyal arz-talep oranı- Akut solunum yolu hastalığının neden olduğu hipoksiyle birlikte sistemik enfeksiyonla ilişkili artmış kardiyometabolik talep miyokardiyal oksijen arz-talep ilişkisini bozabilir ve akut miyokardiyal yaralanmaya yol açabilir.

4. Plak rüptürü ve koroner tromboz- Sistemik inflamasyonun yanı sıra koroner kan akımının artması, akut miyokard enfarktüsüyle sonuçlanan plak rüptürünü hızlandırabilir. Sistemik inflamasyonun yarattığı protrombotik ortam riski daha da artırır.
5. Çeşitli tedavilerin yan etkileri- COVID-19'u tedavi etmeyi amaçlayan çeşitli antiviral ilaçlar, kortikosteroidler ve diğer tedavilerin de kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkileri olabilir.
6. Elektrolit dengesizlikleri- Herhangi bir kritik sistemik hastalıkta, özellikle alta yatan kalp hastalığı varsa elektrolit dengesizlikleri meydana gelebilir ve aritmileri artırabilir. SARS-CoV-2'nin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile etkileşimi nedeniyle COVID-19'da hipokalemi gelişebilir. Hipokalemi, çeşitli taşiaritmilere yatkınlığı artırır.

Akut miyokard hasarı COVID-19'da en sık tarif edilen kardiyak komplikasyondur. Çin'de yapılan bir çalışmada kardiyak hasarlanma insidansı %8 olarak bildirilmiştir. Yoğun bakım hastalarında bu oran yükselmektedir. Taşı- ve bradi-aritmilerin meydana geldiği bilinmektedir. COVID-19'lu 138 Çinli hastada %16,7 aritmi insidansı bildirilmiştir. Aritmi insidansı YBÜ gerekmeyenlerde (%8,9) YBÜ'ne kabul edilenlere göre (%44,4) çok daha düşüktür (27).

COVID-19'da elektrokardiyografik veya ekokardiyografik bulgularla birlikte artmış kardiyak troponin (Hs-TnI) seviyesi, miyokardiyal hasarlanmanın göstergesidir. Ayrıca, yüksek troponin seviyeleri ağır COVID-19 ile ilişkilidir. Hs-TnI'daki artış, diğer enflamatuvar biyobelirteçlerle (D-dimer, ferritin, interlökin-6, laktat dehidrojenaz) birlikte yükselir. COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastaların %7,2'sinde ve YBÜ hastalarının %22'sinde kardiyak hasar ve EKG değişiklikleri bildirilmiştir. Ağırlıklı olarak kardiyak semptomlarla başvuran hastaların raporları, viral miyokardit veya stres kardiyomiyopatisini düşündürmektedir. Öncesinde koroner arter hastalığı olmadığı bilinen hastada, şiddetli solunum sıkıntısı, genişlemiş sol ventrikül çapı, sol ventrikül fonksiyonunda azalma ve fulminan miyokardit olması bu durumun yüksek troponin I ve NT-proBNP ile birlikteliği COVID-19'un kardiyak hasarlanmaya neden olduğunu düşündürmektedir. Benzer olgular, daha önce influenza ve diğer viral hastalıklarda da bildirilmiştir (28-30).

### COVID-19 ve Nörolojik Bulgular

Yeni bir virüs olan SARS-CoV-2, santral sinir sistemini (SSS) de etkilemektedir. Hastalığın nörolojik etkilerini inceleyen çalışmalar henüz yeterli değildir. Diğer altı koronavirüs gibi SARS-CoV-2'nin de nörotropik olduğu ileri sürülmüştür. Virüs girişinin anahtarı, beynin hem nöronlarında hem de glial hücrelerinde eksprese edilen ACE2 reseptörleridir. Koronavirüsler, doğrudan enfeksiyon yolları (kan dolaşımı yolları ve nöron yolları), hipoksi, bağışıklık hasarı, ACE2 ve diğer mekanizmalar yoluyla sinir hasarına neden olabilir. Ayrıca, koronavirüsler sinir sistemine doğrudan koku alma siniri içinden de girebilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili sistemik inflamasyon, beyin homeostazını ciddi şekilde bozar, nöral hücrelerin ölümüne neden olur ve kan beyin bariyerini tehlikeye atar. Beyin sapının enfeksiyonu, solunum ve kardiyovasküler regülasyon ile ilişkili ke-

mosensör sinir hücrelerini ve solunum merkezinin nöronlarını etkileyebilir. Hipoksinin mevcut nöroinflamasyonla kombinasyonu hipokampal ve kortikal bölgelere zarar vererek virüsün nöropsikiyatrik etkilerine neden olabilir. Akut ensefalit, beyin parankiminde baş ağrılarında nöbetlere kadar değişen semptom çeşitliliğine neden olan inflamatuvar bir durum ortaya çıkarır. Toksik ensefalopati, deliryum ve koma gelişebilir (31). Wang ve ark. anormal D-Dimer ve trombositlerle birlikte pıhtılaşma anormalliklerinin ve virüs aracılı sitokin fırtınasının akut serebrovasküler olay (SVO) gelişme olasılığını artırdığını öne sürmüşlerdir (32). Wuhan’da hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının %24,8’inde en sık baş dönmesi ve baş ağrısı olmak üzere, ataksi, nöbet ve diğer SSS semptomlarının geliştiğini göstermişlerdir. İskemik ve hemorajik SVO tipleri görülmekle birlikte, iskemik inme daha yaygın olarak saptanmıştır (33). COVID-19’a bağlı ARDS nedeniyle YBÜ’nde yatan hastaların %14’ünde nörolojik bulgular kaydedilmiştir. En sık konfüzyon (%65) ve ajitasyon (%69) görülmüştür (34). Anozmi COVID-19 pozitifliği olan hastaların bir kısmında kaydedilmiştir. Ayrıca, anozmi olan hastalarda ateş, öksürük ve nefes darlığı gibi semptomların oranı daha fazladır. Hafif ve orta dereceli COVID-19 tanılı 417 hastanın %85,6’sında koku bozukluğu, %88,8’inde tat bozukluğu olduğu görülmüştür (35,36).

**Tablo 3.** COVID-19’da raporlanan majör nörolojik anormallikler (37).

<p><b>Santral sinir sistemi anormallikleri (çoğunlukla inflamasyon aracılı)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Baş ağrısı</li> <li>-AMS (Altered Mental Status)</li> <li>-Deliryum</li> <li>-SVO (iskemik ve hemorajik)</li> <li>-Nöbetler</li> <li>-İskemik toksik ensefalopati</li> <li>-Akut ensefalit</li> <li>-Meningit</li> <li>-Dysexecutive sendrom</li> </ul>
<p><b>Periferik Sinir Sistemi Anormallikleri (çoğunlukla immün aracılı)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Koku alamama/koku almada azalma</li> <li>-Tat alamama/tat almada azalma</li> <li>-Akut miyelit</li> <li>-Guillain-Barre Sendromu</li> <li>-Miller Fisher Sendromu</li> <li>-Polinöritis</li> </ul>
<p><b>Kas-iskelet sistemi anormallikleri (direkt hasar)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Atoni</li> <li>-Parezi</li> </ul>

## COVID-19 ve Gastrointestinal Sistem Bulguları

Pandeminin erken dönemlerinde bilinmeyen sindirim sistemi bulguları ilerleyen süreçte hastalığın daha iyi tanınmaya başlaması, vaka sayılarının artması ve mevsim değişikliğiyle birlikte dikkat çekici olmuştur. COVID-19 hastalarının %20’sinde viral RNA

solunum sisteminde negatifleştikten sonra bile GIS’de pozitif olarak saptanmıştır. Bu nedenle, COVID-19’un solunum yolu enfeksiyonu geçtikten sonra bile GIS’de uzun süreli değişiklikler meydana getirebileceği düşünülmektedir. GIS bulguları nadir değildir solunum semptomları ile birlikte bulunabileceği gibi tipik COVID-19 fenotipinden önce de gözlenmeye başlayabilir. İnflamatuvar barsak hastalıklarını taklit eder şekilde sadece GIS semptomları ile seyreden hastalar olabilir ve bu durum tanı gecikmesi ve enfeksiyöz hastaların uygun olmayan yönetimine neden olabilir (9,38). COVID-19 hastaları arasında, GIS semptomları, çoğu hastada ateş ve pulmoner semptomlara kıyasla daha az sıklıkta görülür (39,40). GIS semptomlarının %40-50 sıklıkta olduğunu bildiren çalışma sonuçlarına göre, bulantı (%17,3), ishal (%12,9), anoreksi (%12,2), karın ağrısı (%5,8) ve dispepsi (%5) görülebilmektedir (9). Anoreksinin en sık gözlenen GIS semptomu olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Hastalarda gözlenen iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishalin tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği de belirtilmektedir. Antibiyotiklerin neden olduğu bağırsak mikrobiyotası bozulması da sindirim semptomlarını alevlendirebilir. COVID-19 hastalarının dışkı örneklerinden SARS-CoV-2’nin izolasyonu dışkı yoluyla da yayılma olasılığını düşündürmektedir (41).

### COVID-19 ve Dermatolojik Bulgular

COVID-19’un en sık görülen deri bulgusu makülopapüler ekzantem olup, %36,1 hastada ortaya çıkmıştır. Diğer deri bulguları arasında papuloveziküler döküntü (%34,7), ürtiker (%9,7), ağrılı akral kırmızı-mor papüller (%15,3), retiküler lezyonlar (%2,8) ve pe-teşiler (%1,4) bulunmaktadır. Lezyonların çoğunluğu gövdede (%66,7) lokalize olmuş, ancak hastaların %19,4’ünde ise el ve ayaklarda deri bulguları görülmüştür. Deri lezyonları, hastaların %12,5’inde solunumsal semptomların başlamasından veya COVID-19 tanısından önce meydana gelmiştir ve lezyonlar 10 gün içinde tüm hastalarda kendiliğinden iyileşmiştir. Çalışmaların çoğu COVID-19 şiddeti ile cilt lezyonları arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir (42).

### Morbidite ve Mortalite

Hipertansiyon, diabetes mellitus ve kardiyovasküler bozukluklar COVID-19 hastalarında altta yatan en sık ko-morbiditelerdir. Yaşlı bireylerin COVID-19’dan ölme riski daha yüksektir. Ölüm oranı, 60 yaş üzerindeki bireylerde 40 yaşın altındaki gençlere göre daha yüksektir (43). En yüksek mortalite oranları %14,8 ile 80 yaş üstü bireylerde görülmüştür. Yüksek riskli gruplar ve yaşa bağlı vaka ölüm oranları Tablo 4’te gösterilmektedir. Her ne kadar yaşlılık ve komorbiditeler ağır hastalık için yüksek risk oluştursa da genç ve sağlıklı kişiler de risk altındadır. Veriler sigara içiminin COVID-19 için risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Sigara içenlerin şiddetli semptomlara sahip olma olasılığı daha yüksektir. Sigara içenler daha çok YBÜ’ne kabul edilmiş ve mekanik ventilasyona daha çok ihtiyaç duymuştur. COVID-19 yüksek mortalite hızlarına rağmen, SARS-CoV veya MERS-CoV’dan daha düşük vaka ölüm oranına sahiptir. Fatalite hızı SARS salgınında %11, MERS-CoV’da %35-50 arasında iken, DSÖ’nün Çin Halk Cumhuriyeti’ne ait COVID-19 raporuna göre fatalite hızı %3,8 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 02 Mayıs 2020 tarihi itibarıyla bu hız %2,6’dır (6,13,16,44).



**Tablo 4.** Komorbid hastalıklar ve yüksek riskli grupta fatalite hızları (6).

Yaş (fatalite hızı %)	Eşlik eden hastalık (fatalite hızı %)
60-70 (4)	Kardiyovasküler hastalık (10,5)
>70-80 (8)	Diyabet (7,3)
>80 (15)	Kronik solunum yolu hastalığı (6,3)
	Kanser (5,6)

### Radyolojik Bulgular

Görüntüleme bulgularında genellikle her iki akciğerin de dahil olduğu iki taraflı, çok odaklı, düzensiz gölgeler, buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonlar görülmektedir. İlk başvuruda hafif ve orta dereceli hastaların %17,9'unda, şiddetli hastaların ise %2,9'unda radyolojik anormallik gözlenmemiştir (14).

### Laboratuvar Bulguları

Hastaların çoğunda total hücre sayısı normal olmakla birlikte, üçte birinde lökopeni görülebilir, ancak lökositoz nadirdir. Lenfopeni bu hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Prokalsitonin seviyeleri tipik olarak yükselmez ve yüksek seviyelerin varlığı, bakteriyel bir enfeksiyon şüphesini akla getirmelidir (6,14,23). (Tablo 6).

**Tablo 5.** COVID-19 enfeksiyonunda gözlenen yaygın laboratuvar anormallikleri.

Lenfopeni
Kreatinin yüksekliği
AST/ALT/Bilirubin yüksekliği
CRP artışı, LDH artışı
Ferritin yüksekliği
D-dimer artışı

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; LDH: Laktat dehidrojenaz; CRP: C-reaktif protein.

Pandemi döneminde, hasta acil servise ateş ve solunum sistemi şikayetleri ile başvurduğunda COVID-19 hastalığı açısından şüphelidir. Hekim klinik işaretlere dikkat etmeli, vaka tanımına göre hastayı sınıflandırmalı, erken evrede örnekleme, izolasyon ve tedaviyi başlatmalıdır. Hastaların klinik şiddetinin belirlenmesi hastanın ev izolasyonu, hastane/yoğun bakım yatışı kararının doğru verilebilmesi açısından önemlidir. Bu karar; gereksiz yatak ve mekanik ventilasyon doluluğunun önüne geçmek, sağlık çalışanı ve toplum bulaşını engellemek adına hızlı ve doğru verilmelidir. Sağlık Bakanlığı klinikte olması ve kesin vaka gruplarını, komplike olmamış hasta, hafif ve ağır pnömoni formlarını, hastane ve yoğun bakım yatış kriterlerini açık bir şekilde tanımlamıştır (13,44).

### Vaka Tanımı

#### Olası Vaka:

##### A

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü veya

##### B

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden veya

##### C

Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı) ve hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)\* ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.

\*SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği veya

##### D

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.

#### Kesin Vaka:

Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular.

### Komplike Olmamış Hasta

- Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (solunum sayısı  $<24$ ,  $SpO_2 > \%93$  oda havasında) ve
- Altta yatan ko-morbid (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) hastalığı olmayan ve 50 yaş altında olan ve
- Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı  $<800/\mu l$  veya CRP  $> 10 \times$  Normal değer in üst sınırı veya ferritin  $>500ng/ml$  veya D-Dimer  $>1000 ng/ml$ , vb.) bulunmayan ve
- Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar

### Hafif Seyirli Pnömoni

- Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı  $<30$ /dakika olan, oda havasında  $SpO_2$  düzeyi  $\%90$  üzerinde olan ve
- Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan hastalar Hafif seyirli pnömoni (ağır pnömoni bulgusu olmayan) olarak değerlendirilir.

### Ağır Pnömoni

- Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi ( $\geq 30$ /dakika) mevcut, oda havasında  $SpO_2$  düzeyi  $\%90$  altında olan ve
- Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar

Pandemi döneminde hasta ateş, öksürük ve nefes darlığı ile başvurduğunda, COVID-19 enfeksiyonu için şüphelidir. Hekim klinik işaretlere dikkat etmeli, erken evrede örnekleme almalı, izolasyon ve tedaviyi başlatmalıdır. Hastaların klinik şiddetinin belirlenmesi ev izolasyonu, hastane/yoğun bakım yatışı kararının verilmesi açısından önemlidir. Bu karar; gereksiz yatak ve mekanik ventilasyon doluluğunun önüne geçmek, sağlık çalışanı ve toplum bulaşını engellemek adına hızlı ve doğru verilmelidir.

### Hastane Yatışı Gereken Hastalar

Bazı hastalarda hastalığın ağır seyretme ve komplikasyon gelişme riski yüksektir ve bu nedenle özellikle bu hastaların hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilmektedir. Hastane yatışı gereken hastalar ve yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar Tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir (44).

**Tablo 6.** Hastane yatışı gereken hastalar (44).

- 50 yaşın üzerinde olanlar
- Alta yatan hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları, immunsupresif durumlar)
- Ağır pnömoni ölçütü bulunanlar (solunum sıkıntısı, takipne ( $\geq 30$ /dk),  $SpO_2 < \%90$ , akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın tutulumu olanlar)
- Hipotansiyon ( $<90/60$  mmHg, ortalama kan basıncı  $<65$  mmHg), taşikardi ( $> 100$ )
- Sepsis, septik şok
- Miyokardit, akut koroner sendrom, aritmi
- Akut böbrek hasarı
- Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı  $<800/\mu l$  veya serum CRP  $>10$  x Normal değer in üst sınırı veya ferritin  $>500$ ng/ml veya D-Dimer  $>1000$  ng/ml, vb.) saptananlar

**Tablo 7.** Yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar (44).

- Dispne ve solunum distresi
- Solunum sayısı  $\geq 30$ /dk
- $PaO_2/FiO_2 < 300$
- Oksijen ihtiyacı izlemde artış
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen  $SpO_2 < \%90$  veya  $PaO_2 < 70$  mmHg
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı  $< 90$  mmHg ve olağan SKB'dan 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı  $< 65$  mmHg, taşikardi  $> 100$ / dk)
- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat  $> 2$  mmol
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

COVID-19 sadece birkaç ay önce ortaya çıkmıştır ve bu hastalıktan iyileşen hastaların uzun vadeli sonuçlarını tahmin etmek için henüz çok erkendir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 ile önemli ölçüde benzerlik gösteren SARS-CoV ile ilgili önceki deneyimlerden önemli mesajlar çıkarılabilir. COVID-19'dan iyileşen hastaların dikkatli takibi, bu hastalığın uzun vadeli etkisini anlamak ve bu hastaları gelecekteki potansiyel hastalık komplikasyonlarından korumak için önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061-9.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270-3.
3. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020; 35:1545-9.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports July 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
5. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* 2020; 14:126-35.
6. Varghese GM, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham OC. Clinical management of COVID-19. *Indian J Med Res* 2020; 151:401-10.
7. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26:450-2.
8. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95:834-47.
9. Smyk W, Janik MK, Portincasa P, Milkiewicz P, Lammert F, Krawczyk M. COVID-19: focus on the lungs but do not forget the gastrointestinal tract. *Eur J Clin Invest* 2020; e13276. doi: 10.1111/eci.13276.
10. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:356-60.
11. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? Version 2. *Crit Care* 2020; 24:198. doi:10.1186/s13054-020-02911-9

12. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41:145-51.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemioloji ve Tanı. 29 Haziran 2020, Ankara.
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20.
15. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34:101623.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.
17. Ye Q, Wang B, Mao J. The Pathogenesis and Treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020; 80:607-13.
18. Klok FA, Kruijff MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145-7.
19. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied M, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology* 2020; 201955. doi:10.1148/radiol.2020201955
20. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191:9-14.
21. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020; 142:184-6.
22. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT. *Radiology* 2020; 201544. doi: 10.1148/radiol.2020201544.
23. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1421-4.
24. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit: A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1738-42.
25. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020; 46:1105-8.
26. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020; 8:681-6.
27. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14:247-50.
28. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Followup. *Journal of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol* 2020; 75:2950-73.
29. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Infection* 2020; 1-5. doi:10.1007/s15010-020-01424-5
30. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141:1648-55.
31. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020; 87:18-22.

32. Wang Y, Wang Y, Chen, Y, Qin Q. 2020. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020; 92:568-76.
33. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77:1-9.
34. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382:2268-70.
35. Bagheri SHR, Asghari AM, Farhadi M, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. *medRxiv* 2020. 10.1101/2020.03.23.20041889
36. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277:2251-61.
37. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A Review of Neurological Complications of COVID-19. *Cureus* 2020; 12:e8192.
38. Kopel J, Perisetti A, Gajendran M, Boregowda U, Goyal H. Clinical Insights into the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. *Dig Dis Sci* 2020; 65:1932-9.
39. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579:265-9.
40. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395: 507-13.
41. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51:843-51.
42. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci* 2020; 98:75-81.
43. Sahu KK, Mishra AK, Lal A. COVID-2019: update on epidemiology, disease spread and management. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020; 90. doi:10.4081/monaldi.2020.1292
44. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. 18 Temmuz 2020, Ankara.