T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN

ACİL SERVİSTE SARS-CoV-2 POZİTİF HASTALARDA SERUM SÜRFAKTAN D DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Aykut YUCAL

EDİRNE - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin mimarı olan, engin bilgi ve tecrübesiyle bana vicdanlı ve çalışkan bir acil tıp uzmanı olma motivasyonunu kazandıran çok değerli ustam, sayın hocam Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN**'a; bilgisi, tecrübesi ve hoşgörüsüyle eğitimime sayısız katkısı olan sayın hocam **Doç. Dr. Ömer SALT**'a;

Biricik eşim, desteğim, hayat arkadaşım, kıymetlim **Dr. Melike YUCAL**'a;

Emeklerine, sevgi ve sabırlarına her zaman layık olmaya çalıştığım annem **Birsen YUCAL** ve babam **Erkan YUCAL**'a; canım kardeşlerim **Gülinay** ile **Ceren**'e;

Birlikte çalıştığım, acı tatlı onca zamanı birlikte geçirdiğim tüm mesai arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkür ederim…

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ ……1

GENEL BİLGİLER ……4

SARS-CoV-2 VE ÖZELLİKLERİ ……4

COVID-19 'A GENEL BAKIŞ ……7

SÜRFAKTAN PROTEİN D (SP-D) ……15

GEREÇ VE YÖNTEM ……17

BULGULAR ……24

TARTIŞMA ……38

SONUÇLAR ……43

ÖZET ……45

SUMMARY ……47

KAYNAKLAR ……49

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

SARS-CoV : Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus

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

MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome – Coronavirus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

ARDS : Acute Respiratory Distres Syndrome

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

RT-PCR : Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction

SP-A : Sürfaktan Protein A

SP-B : Sürfaktan Protein B

SP-C : Sürfaktan Protein C

SP-D : Sürfaktan Protein D

RNA : Ribonükleik Asit

ACE2 **:** Angiotensin Converting Enzyme 2

TMPRSS2 **:** Transmembran Proteaz Serin 2

R_0 **:** Temel Bulaşıcılık Katsayısı

TLR **:** Tool - Like Reseptor

TNF- α **:** Tümör Nekroz Faktör – Alfa

IFN **:** İnterferon

IL **:** İnterlökin

HLA-DR **:** Human Leukocyte Antigen DR

ADAM17 **:** A Disintegrin and Metalloproteaz 17

Th **:** Yardımcı T hücresi

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

LDH **:** Laktat Dehidrojenaz

MODS **:** Multi Organ Disfonksiyon Sendromu

CRP **:** C - Reaktif Protein

DİK **:** Dissemine İntravasküler Koagülasyon

TKP **:** Toplum Kökenli Pnömoni

DSS **:** Dakika Solunum Sayısı

qSOFA **:** Quick Sequential Organ Failure Assessment

PSI **:** Pneumonia Severity Index

SCAP **:** Severe Community-Acquired Pneumonia

REA-ICU **:** Risk of Early Admission to İntensive Care Unit

NEWS2 **:** National Early Warning Score 2

RALE **:** Radiographic Assessment of Lung Edema

CT-SS **:** Chest Computed Tomography Severity Score

TSS **:** Total Severity Score

CC-TS **:** Chest Computed Tomography Score

ESR **:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CK **:** Kreatin Kinaz

BUN **:** Blood Urea Nitrogen

ALT **:** Alanin Aminotransferaz

AST **:** Aspartat Aminotransferaz

GGT **:** Gama Glutamil Transferaz

BNP **:** Brain Natriuretic Peptide

PTZ **:** Protrombin Zamanı

aPTT **:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

vWF **:** von Willebrand Faktör

NLR **:** Nötrofil/Lenfosit Oranı

BTİY **:** BT'deki İnfiltrasyon Yüzdesi (%)

BTİH **:** BT'deki İnfiltrasyon Hacmi (cm^3)

GİRİŞ VE AMAÇ

SARS-CoV-2 virüsünün insanlara bulaşması ile oluşan hastalık, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak adlandırılmıştır. İlk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde bir dizi etkeni tespit edilemeyen pnömoni vakaları ortaya çıkmıştır. Hızla birçok ülkeye yayılan bu hastalık sebepli 4292 ölüm vakası bildirilmiş ve bunun üzerine DSÖ, 11 Mart 2023 'te COVID-19 'un pandemi olarak kabul edildiğini açıklamıştır (1,2).

Üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri bir klinik tablonun yanı sıra hastalık şiddetlendiğinde karşımıza pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olarak çıkmaktadır. COVID-19 enfeksiyonunun en sık komplikasyonu pnömoniye bağlı ARDS 'dir. Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) tedavi edilme gerekliliği oluşan COVID-19 hastalarının %60-70 civarı ARDS sebeplidir. Mortalite ve morbiditeye doğrudan etkili olan bu hasta grubunun hızlı tanı ve tedavisi önem taşımaktadır (3). COVID-19 tanısında altın standart olan yöntem, virüs genomunun tespitine dayanan RT-PCR (Reverse transcriptase polymerase chain reaction) testidir. Fakat testin uygulanma şartları, duyarlılığı ve pahalılığı; bu yönlerden alternatif olabilecek yeni yöntemlerin aranmasına sebep olmaktadır (4,5) .

Sürfaktan protein D (SP-D), akciğerlerde alveol iç yüzeyinde bulunan, C-tipi lektin (kollektin) grubuna mensup olan hidrofilik yapıda bir proteindir. Tip 2 pnömositler tarafından

salgılanır. Konak savunmasında yer alır; patojenlerin opsonizasyonu ve/veya aglütinasyonu yoluyla yok edilmelerini sağlar. İmmun modülasyonda oldukça etkindir (6-12). COVID-19 'a bağlı gelişmiş ARDS hastalarında alveolo-kapiller bariyerin bozulması sebebiyle SP-D, kana geçer ve serumda SP-D seviyeleri tayin edilebilir (10,13).

COVID-19 pnömonisinin ve bu sebeple gelişen ARDS 'nin tanısı ve şiddetinin belirlenmesi için klinik skorlamaların ve laboratuvar değerlerinin yanında çeşitli radyolojik skorlamaların da daha önceki çalışmalarda değerlendirildiği görülmektedir. Radyolojik şiddet skorlama sistemlerinin hastalık şiddetini tahmin edebilmekte fakat sübjektif puanlama disiplinleri içerdikleri görülmektedir (14). Bu konuda gelişen teknoloji ile birlikte oluşturulan bilgisayarlı tomografi (BT) arayüz yazılımları kullanılarak doğrudan, lezyonun kantitatif hacim ölçümü ile hasarlı doku boyutu hakkında daha objektif bilgilere ulaşılabilmektedir (15). Çalışmamızın literatüre önemli katkılarından birisi; BT 'deki vizüel (sübjektif) değil, kantitatif (objektif) lezyon boyut ölçümüyle SP-D düzeyini kıyaslamasıdır.

Literatürde COVID-19 ile ilgili hızlı tanı koyma, akciğer hasar boyutunu tahmin etme ve mortalite riskini öngörme amaçlı yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır fakat geniş yelpazeli bir kıyaslama yoktur ve sonuçları etkileyecek komorbidite unsurlarının ekarte edilmeden örneklem grupları oluşturulmuştur. Çalışmamızda, acil servise COVID-19 semptomlarıyla başvuran ve hiçbir komorbidite taşımayan hastalar ile sağlıklı gönüllü kontrol grubu kişiler seçilerek sonuçlara etki edebilecek diğer durumların elimine edilmesi hedeflenmiştir. Hastalar; acil servis başvurularındaki PCR testlerinin pozitif veya negatif olmasına göre, hastalık şiddetine göre ve mortalite durumuna göre 3 ayrı disiplinle gruplara ayrılıp bu unsurlar için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki amaçlarımız:

1. SP-D 'nin, COVID-19 için tanısal değerinin olup olmadığını değerlendirmek, anlamlı sonuç çıkması halinde SP-D için tanısal kesme değerini belirlemek,
2. SP-D seviyesinin akciğerdeki enfekte/hasarlı doku miktarıyla anlamlı bir korelasyonunun olup olmadığını analiz etmek,
3. Hastalık şiddetiyle SP-D seviyesi arasında bir ilişkinin olup olmadığını belirlemek,
4. Yüksek serum SP-D düzeyinin hastane içi mortalite riskiyle ilişkisini analiz etmek,
5. SP-D 'nin, bu beş konu hakkında kullanılmakta olan mevcut klinik-radyolojik skorlama/yaklaşımlarla ve diğer laboratuvar parametreleriyle karşılaştırılmasıdır.

Bu çalışmada, bilindiği gibi, daha önce incelenmemiş olan COVID-19 pnömoni infiltrasyon boyutları (kantitatif hacim ve yüzde ölçümü) ile serum SP-D düzeyleri arasındaki

ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, COVID-19 tanısında serum SP-D düzeylerinin önemini ve sonuçlarımıza dayanarak geliştirilen CHARISMA (C, Konfüzyon; H, Kalp hızı; A, Yaş; R, Solunum hızı; I, BT'deki infiltrasyon yüzdesi; S, Serum SP-D düzeyi; M, Ortalama arter basıncı; ve A, başvuru sırasındaki periferik kan oksijen satürasyonu [SaO_2]) skorunun COVID-19 prognozunu ve hastane içi mortalite riskini öngörmedeki anlamlılığını değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, böyle bir skorlama sisteminin araştırılmasının nedeni, mevcut tanı yöntemlerinin hem radyolojik, hem biyokimyasal hem de klinik ölçüm sonuçları ile akciğer hasarının ciddiyetini yansıtan evrensel olarak uygulanabilir bir tanı aracından yoksun olmasıdır.

GENEL BİLGİLER

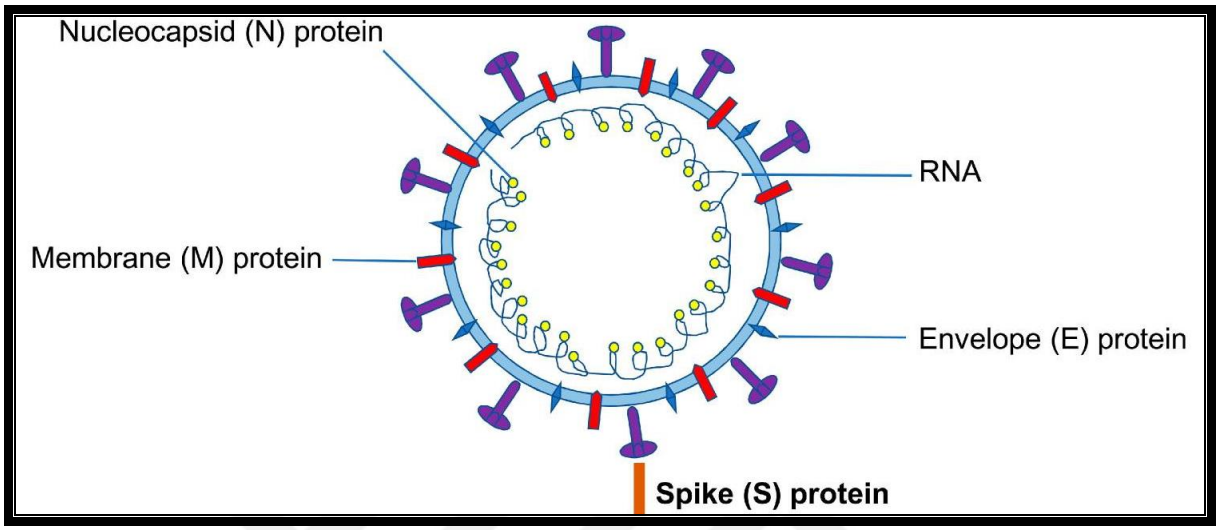
A. SARS-CoV-2 VE ÖZELLİKLERİ

1. Genomu ve Yapısı

SARS-CoV-2, yüksek derecede patojen bir koronavirüstür. Koronavirüsler; *Coronaviridae* ailesi, *Orthocoronavirinae* alt ailesinde yer almaktadır. Bu alt ailede *alfa*, *beta*, *gama* ve *delta* olmak üzere 4 cins mevcuttur. SARS-CoV-2 virüsü de SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerinin bulunduğu *Betacoronavirus* cinsi altındaki *Sarbecovirus* alt cinsi içerisinde bulunmaktadır (16). Zarflı, tek sarmallı, pozitif kutuplu RNA virüsleridir (17). Genom dizilimi SARS-CoV ile yüzde 80, MERS-CoV ile yüzde 50 oranında benzerlik göstermektedir (18,19).

Genomu tarafından kodlanan 9 aksesuar protein ve 4 yapısal proteini mevcuttur. Yapısal proteinler: spike (S), zarf (envelope; E), membran (M) ve nükleokapsiddir (N). Koronavirüsün yapısı, Şekil 1'de gösterilmiştir(20). Spike, virüsün konak hücreye girişinde etkilidir ve bunu hücre yüzeyindeki anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile doğrudan temasa geçerek sağlar. Spike proteinin bu görevinde transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ve katepsin L etkin rol oynar. Hücre içine salınan genom, RNA bağımlı RNA polimeraz aktivasyonu ile çoğaltılır ve enfeksiyon süreci başlar (18,21-23).

SARS-CoV-2 ‘nin spike proteini SARS-CoV ‘a göre ACE2 reseptörlerine daha yüksek bağlanma afinitesi gösterir. Bu durum SARS hastalığına kıyasla artan enfektiviteyi açıklamaktadır (18,24-26). Bu reseptöre yüksek bağlanma afinitesi SARS-CoV-2 ‘nin birincil hedefinin akciğer olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır (27).



Şekil 1. Koronavirüsün yapısı (20)

Spike proteininde bulunan bir furin bölünme bölgesinin ve virüs genomunun içerdiği D614G mutasyonunun, insandan insana bulaşma hızını arttırdığı düşünülmektedir. Virüsün yüksek enfektivitesinden sorumlu tutulan bu özellikleri, hastalık şiddetiyle tam olarak ilişkilendirilememiştir (28-31).

Virüsün konaktaki ilk hedefleri; alveolar makrofajlar, vasküler endotel hücreleri, hava yolundaki/alveollerdeki epitel hücreleridir. Bu hücrelerdeki ACE2 reseptörlerinin fazlalığı, enfeksiyon ve replikasyon için sıfır noktası olduklarını düşündürmektedir (32-35).

Enfeksiyonun viral yükü arttırdığı düşünülen etken TMPRSS2 ‘dir. Bu enzim, ACE2 ile birlikte virüsün hücre içine girişini hızlandırmaktadır (36). Ayrıca tip 2 pnömositlerde ACE2 reseptörlerinin belirgin bir şekilde fazla olduğu ve dolayısıyla daha yoğun SARS-CoV-2 saldırısına maruz kaldığı da görülmektedir (37).

SARS-CoV-2 enterik enfeksiyonlara da sebep olmaktadır. Bunun sebebi ACE2 ve TMPRSS2 ’nin enterositlerde de bol miktarda bulunmasıdır (33,35,38-40). Koronavirüsler, hastaların dışkılarından izole edilebilmiştir. Bu durum, hastalığın fekal-oral yolla da bulaşabileceğini göstermektedir (41,42). Solunum semptomları geriledikten sonra da dışkıda

virüs genomu tespit edilmiştir. Bu durum hastalık belirtileri geçse de bulaştırıcılığın bir süre daha devam etme ihtimalini düşündürmektedir fakat daha yoğun epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır(42).

2. Kaynak ve Bulaşma Dinamiği

İlk olarak Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrindeki bir balık pazarında hastalık ortaya çıkmıştır. Diğer koronavirüsler gibi zoonotik bir virüs olduğu, ilk hastaya bir yarasadan bulaştığı ve sonrasında insandan insana hızla yayıldığı düşünülmüştür (1, 2). Rhinolophusaffinis yarasasının BatCoV-RaTG13 genomu ile COVID-19 genom benzerliğinin %96,2 olması nedeniyle virüsün doğal konakçısı olduğu söylenebilir (43) . Birçok çalışmada COVID-19 'un için başka hayvanların da ara konak olarak yer aldığı ileri sürülmektedir. Bir çalışmada ara konak olarak pangolinler de düşünülmekte olup bu iddia henüz kanıtlanmış değildir (44).

İnsandan insana öncelikle solunum ve damlacık yolu ile bulaş göstermektedir (45-48). Vaka takiplerine bakıldığında virüsün temel bulaşıcılık katsayısı (Basic reproduction number: R_o) yaklaşık 2,2 olarak hesaplanmıştır (47,49). SARS-CoV-2, asemptomatik ya da presemptomatik evrelerde de yayılabilmektedir. Bunun sebebi orofarenks ve nazofarenkste kolonize olup çoğalabilme yeteneğidir (50-53). Havayolunun yanı sıra enfekte zeminlerden veya feçesten de bulaşabilmektedir (54).

3. SARS-CoV-2 'ye Karşı Gelişen Bağışıklık Yanıtı

SARS-CoV-2'ye karşı gelişen immun yanıt diğer koronavirüslere benzemektedir. Konak hücrede bulunan Toll-like reseptörler (TLR) gibi kalıp tanıma reseptörleri, viral RNA ile etkileşim kurarak immun yanıtın başlamasını sağlarlar. Yanıt başladığında tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), antiviral etkili interferonlar (IFN), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 18 (IL-18) salgılanır (55,56).

SARS-CoV-2, sebebiyle enfekte olan hücre ve/veya dokunun hasarını hatta ölümünü indükleyebilmektedir. Şiddetli inflamasyon sebebiyle oluşan bu programlı hücre ölümüne pyroptozis adı verilir. Pyroptozis, inflamatuar yanıtı daha da şiddetlendirir; klinik, kısır bir döngüye girerek kötüleşir (57,58).

Şiddetli solunum yetmezliği oluşan COVID-19 vakalarında IL-6 aracılı, düşük insan lökosit antijen-DR (HLA-DR) ekspresyonunun geliştiği, lenfopeni ile karakterize bir sitokin fırtınası sendromu görülmektedir. Bu sebeple yüksek IL-6 düzeylerinin solunum yetmezliği gelişmesinden sorumlu tutulup, bu riskin belirlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılması düşünülebilir. Aynı zamanda tedavi için IL-6 reseptörünü hedef alan monoklonal antikorların işe yarayabileceği tahmin edilmektedir (59,60).

Proinflamatuar sitokinlerin düzeyindeki yükseliş; kalp, böbrek, karaciğer gibi organlarda doku hasarına neden olmakta ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilmektedir. Yüksek sitokin seviyesi; makrofaj ve nötrofillerin yoğun infiltrasyonu sebebiyle alveol duvarında kalınlaşma, hyalin tabaka oluşumu ve alveolar hasar oluşturarak solunum yetmezliğine sebep olmaktadır (61).

B. COVID-19 'A GENEL BAKIŞ

1. COVID-19 'un Klinik Özellikleri

COVID-19 başlangıcında ateş ve öksürük en sık görülen semptomlardır. Bir çalışmada hastaneye yatan hastaların %87,9 'unda ateş semptomu gözlenmiştir (62). İmmun sistemi baskılanmış veya yaşlı hastalarda ateş net olarak görülmeyebilir. Hastalarda ateş ve öksürük en sık görülen semptomlardır. Baş-boğaz ağrısı, tat ve koku duyusu kaybı, halsizlik, hemoptizi, balgam, döküntü, miyalji, diyare, nazal konjesyon veya konjonktivit görülebilir (63,64).

COVID-19 hastalarında mortalite ve morbidite; sıklıkla viral pnömoni üzerine ortaya çıkan ARDS 'den kaynaklanmaktadır. Özellikle şiddetli hastalık geçirenlerin yaklaşık %20 'sinde hastalığın 10-15. günlerine yaklaşıldığında arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) 'nın solunan havadaki oksijen fraksiyonu (FiO_2) 'ye oranı 300 'den az olabilir. Bu durum ARDS olarak adlandırılmaktadır ve mekanik ventilasyon gerektirebilir (64).

Hastalık klinik olarak dört gruba ayrılır. Hafif COVID olgularında patolojik bulgu olmayabilir veya semptomatik seyredebilir. Hastanın vital parametreleri etkilenmemiştir. Orta şiddetli olgularda görüntülemeler pnömoni uyumlu olabilir. Hastalarda ateş ve solunum yolu enfeksiyonu bulgularına rastlanabilir. Şiddetli olgularda solunum sayısı $\geq$ 30/dk, oksijen satürasyonu $\leq$ %93, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ veya akciğer görüntülemelerinde birkaç gün içerisinde yarıdan fazla infiltrasyon oluşumu gibi bulgular olabilir. Bu tablonun üzerine mekanik

ventilasyon ihtiyacı gerektiren solunum yetmezliği ve diğer organ yetmezliklerinin eşlik ettiği vakalar ise kritik olgu olarak adlandırılır (65,66).

COVID-19 hastalarının çoğunda hafif (%40) veya orta şiddette (%40) hastalık gelişirken, yaklaşık %15'inde ek oksijen gerektiren ciddi hastalık gelişmektedir, hastalığın %5'i ise ARDS, sepsis/septik şok, tromboembolizm ve/veya akut böbrek hasarı ve kardiyak hasar dahil çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlarla kritik hastalığa ilerlemektedir (67).

2. COVID-19 'daki Yüksek Riskli Hasta Grupları

COVID-19 'un klinik şiddetini ve mortalite hızını artıran risk faktörleri: ileri yaş, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, maligniteler, immun supresif tedavi almak ya da immun supresyon yaratan hastalığın bulunması, sigara kullanımı ve obezite olarak sayılabilir (62).

Pandemi başlangıcında Çin 'deki ilk çalışmalarda COVID-19 sıklığının ve şiddetinin erkek cinsiyet ile 60 yaş üzerindeki hastalarda çok daha fazla olduğu görülmüştür (68).

İleri Yaş: İleri yaştaki hastaların bağışıklık sisteminde gerileme mevcuttur. Patojenin tanınması, uyarı sinyalinin oluşumu ve patojen yok etme fonksiyonlarında ciddi bozulmalar olmaktadır. Bu nedenle patojene; etkin, hızlı ve yeterli bir immun yanıt oluşmamaktadır (69). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi 'nin bir çalışmasında, 72.314 olgunun yaştan bağımsız mortalite oranı %2,3 iken, 70-79 yaş aralığının mortalite oranı %8, 80 yaş üzerinin mortalite oranının ise %14,5'lere kadar ulaşabildiği belirtilmiştir (70).

Erkek Cinsiyet: SARS-CoV-2 'ye duyarlılık hususunda yapılan genom çalışmalarında "A Disintegrin and Metalloproteaz 17 (ADAM17)" isimli transmembranöz protein incelenmiştir. Bu proteinin SARS-CoV-2 'nin hücre yüzeyine tutunmasını sağlayan ACE2 reseptörlerinin hücre zarından uzaklaşmasını sağladığı belirlenmiştir. Kadınlarda daha yüksek seviyede bulunan estradiol, ADAM17 salınımını ve aktivasyonunu artırmaktadır. Daha fazla salınan ADAM17 proteini yüzeydeki ACE2 miktarını azaltır ve SARS-CoV-2 'nin hücreye girişini engelleyerek enfeksiyon riskini azaltır. Bu sebeple erkeklerin hastalığa yakalanma ihtimali daha yüksektir (71).

Kronik Metabolik Hastalık Varlığı: Diabetes mellitusa (35) bağlı gelişen oksidatif stresin artırdığı pulmoner mikrovasküler hasar ve inflamasyon COVID-19 'a yatkınlık oluşturmaktadır. Aynı zamanda yüksek kan şekerine bağlı glikolizasyon sonucu yardımcı T

helper 1 (Th-1) hücrelerine bağlı sitokinlerin işleyişinin bozulmasıyla hastalığa yatkınlık artmaktadır. COVID-19 ve kronik metabolik hastalıkların ilişkisinin incelendiği bir meta-analizinde diyabet hastalarının diyabeti olmayanlara göre şiddetli hastalık geçirme riskinin 2,6 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (72). COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık görülen kronik hastalık hipertansiyondur. Yapılan bir çalışmada COVID-19 sebepli yatırılarak tedavi edilen 1482 hastanın %89,3'ünde en az bir komorbidite görülmüştür. Bunların arasında hipertansiyon %49,7 oran ile ilk sırayı almıştır. Ayrıca COVID-19 sebebiyle hastaneye yatırılmış 5700 hastanın izlendiği bir çalışmada hastaların %89 'unda en az bir komorbidite varlığı görülmüş ve bunların içinde en sık görülen komorbiditenin hipertansiyon olduğu saptanmıştır (73-75).

Obezite: Vücut kitle indeksinin ve oksidatif stresin artması ile anti-inflamatuar etkili Th-2 'ler azalır; pro-inflamatuar Th-1 ve Th-17 ise artar. Bu sebepten meydana gelen kronik inflamasyon süreci konak defansını bozar ve hastalığa yakalanma riski ile hastalık şiddetini artırır. Vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq 25 kg/m^2$ olanlarda enfeksiyona yakalanma riskinin 7 kat arttığı gösterilmiştir (76,77).

Malignite: Başta hematolojik maligniteler olmak üzere; maligniteler ve hastalık süresince alınan immünsupresif tedaviler COVID-19 'a yakalanma riskini artırmaktadır. COVID-19 'a yakalanan malignite hastalarında hem asıl hastalıklarının kötüleşmesi hem de enfeksiyon nedenli ara verilen rutin tedavilerini alamamaları nedeniyle mortalite oranı ciddi artmaktadır. 218 kişilik bir COVID-19 çalışmasında maligniteli hastalar incelenmiştir. Hastaların %28'i eksitus olmuştur. Bu hastaların %37'si ise hematolojik malignite sahibi hastalardan oluşmaktadır (78).

3. COVID-19 ‘un Tanısal Değerlendirmesi

Nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü, bronkoalveoler lavaj, trakeal aspirat, balgam örneği COVID-19 tanısında kullanılabilmektedir. Etkeni tespit etmede bronkoalveolar lavaj ve trakeal aspirat yolu ile elde edilen örneklerin sensitivitesi en yüksektir. Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri, özellikle de RT-PCR ile COVID-19 RNA’sının üst solunum yolu örneklerinden izole edilmesi öncelikli tanısal testtir. RT-PCR yöntemi ile solunum yolu dışındaki örneklerden (kan, idrar, dışkı) virüsün izole edilebilmesi henüz tanısal değildir (79).

Bir veya daha fazla negatif sonuç ile COVID-19 tanısı net olarak dışlanamaz. COVID-19 şüphesi yüksek olan bir hastadan negatif sonuç elde edildiğinde, sadece üst solunum yolu örnekleri toplanmış ise, mümkünse alt solunum yolu örnekleri de çalışılmalıdır. Enfekte bireyde; yetersiz örnek miktarı, enfeksiyonun çok erken ya da çok geç evresinde örnek alınması, örneğin uygun bir şekilde çalışılıp ve gönderilmemesi, PCR inhibisyonu veya virüs mutasyonu gibi testin doğasında bulunan teknik unsurlar başarısızlık sebebi olarak sayılabilirler (80).

Hastanede tedavi edilen COVID-19 hastalarında lenfopeni, yüksek transaminaz düzeyleri, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, yüksek inflamatuar belirteçler ve pıhtılaşma bozuklukları sıktır. Laboratuvar testleri hastalığın tanısı, şiddeti, mortalite riskinin değerlendirmesi açısından yararlı olup tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalıdır. COVID-19 hastalarında komplikasyon olarak görülmekte olan ARDS, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve çoklu organ yetmezliği (MODS) tablolarının gelişim riskini öngörmede de laboratuvar testlerinden faydalanılmaktadır (81).

C-reaktif protein (CRP), inflamasyona sekonder olarak karaciğerde sentezlenen akut faz proteinidir. İnfeksiyonlar, travma, doku hasarı, romatolojik hastalıklar, maligniteler CRP yüksekliği yapan nedenler arasındadır. COVID-19 hastalarının %75-93'ünde yükselmiş olarak saptanan CRP ciddi hastalık ile ilişkilendirilmiştir. CRP seviyeleri hastalığın ciddiyetini yansıtabilir ve hastalığın izlenmesi için anahtar bir gösterge olarak kullanılabilir (82-84). Negatif akut faz reaktanı olan albüminin COVID-19 hastalarında düşük düzeyde saptanması yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (85). LDH, vücuttaki tüm hücrelerin sitoplazmasında bulunan doku hasarında kana karışarak artış gösteren bir enzimdir. LDH, akciğer hasarında ve ciddi COVID-19 vakalarının erken tanınmasında güçlü bir belirteç olarak tanımlanabilir (86). Fibrinojen; hemostazda önemli bir rol oynayan, karaciğer tarafından sentezlenen bir plazma glikoproteinidir. Pozitif bir akut faz reaktanıdır. Mikrotromboz belirteci olarak da kabul görür. COVID-19 hastalarında mikrotromboz, prognozu kötüleştireceğinden fibrinojen bu açıdan iyi bir belirteçtir (87). Prokalsitonin kalsitoninin öncülü olup başlıca tiroid nöroendokrin hücrelerinden salgılanır. Cerrahi, yanık, travma, infeksiyon ve sepsis, septik şok prokalsitonin salınımını indüklemektedir. COVID-19 infeksiyonunda kötü prognozu ve mortaliteyi öngörmesi açısından takibini öneren çalışmalar bulunmaktadır. Prokalsitonin seviyeleri, COVID-19 hastalarında hastalık şiddeti ile ilişkilidir ve seri ölçüm, COVID-19'un prognozunu tahmin etmeye yardımcı olabilir (88,89).

Bilgisayarlı göğüs tomografisi (BT), PCR testi negatif olan COVID-19 hastalarında, yararlı olan bir tetkiktir. Toraks BT bu hastaların triyajının daha hızlı yapılmasına olanak sağlar.

BT görüntülemenin önerilmediği hastalar; COVID-19 pozitif, hafif bulguları olan ve risk faktörleri taşımayan hastalar ile COVID-19 negatif ancak hafif bulguları olan hastalardır. Görüntülemelerdeki tipik bulgular, sıklıkla orta ve alt zonları tutmuş bilateral ve/veya multilobar yerleşimli buzlu cam benzeri opasitelerdir veya konsolidasyonlardır. Başvuru anında yapılan görüntülemelerde hafif ve orta dereceli hastalarda %17,9 oranında, şiddetli hastalarda ise %2,9 oranında radyolojik bulgu görülmüştür (80,90). Hastalığın en tipik BT bulguları, bilateral/multilobar buzlu cam opasiteleridir (91).

4. COVID-19 Pnömoni Şiddeti ve Mortalite Riskinin Değerlendirilmesi

Toplum kökenli pnömonilerin (TKP) şiddetlerinin, hastalığa bağlı morbidite/mortalite tahmininin objektif bir şekilde değerlendirilebilmesi için birçok skorlama disiplini belirlenmiş, kullanılmış ve de birbirleriyle kıyaslamaları literatürde sık sık yapılmıştır (92).

a. Klinik şiddet skorlama disiplinleri

COVID-19 pnömonileri de bu bağlamda değerlendirmeye alınmış, tedavi ve takip öngörüleri oluşturulmaya çalışılmıştır. Oksijen satürasyonu, dakika solunum sayısı (DSS), parsiyel oksijen basıncı (PaO_2)/ İnspire edilen oksijen konsantrasyonu (FiO_2) öncelikle tercih edilmiş hızlı değerlendirme kriterleridir (66, 93, 94). Bunun haricinde kullanılmış ve prognoz tayininde etkinlikleri değerlendirilmiş diğer klinik skorlamaların başlıcaları: CURB-65, CORB, CRB-65, PSI, SCAP, REA-ICU, NEWS2, A-DROP, SMART-COP ve qSOFA ‘dır (95-104).

CURB-65: Konfüzyon, BUN (Blood Urea Nitrogen) düzeyi, solunum hızı, kan basıncı ve yaşı değerlendirerek risk sınıflaması yapılan skorlama sistemidir. 0 puan: %0,60; 1 puan: %2,7; 2 puan: %6,8; 3 puan: %14; 4-5 puan: %27,8 mortalite riski olarak belirlenmiştir (95).

CORB: Konfüzyon, oksijen düzeyi, solunum hızı ve kan basıncını değerlendirerek risk sınıflaması yapılan skorlamadır. Mortalite için 0 puan: düşük risk; 1 puan: orta risk; >1 puan: yüksek risk olarak sınıflanır (96).

CRB-65: Konfüzyon, solunum hızı, kan basıncı ve yaşı değerlendirerek risk sınıflaması yapılan skorlamadır. Mortalite riski, 0 puan için %0,9; 1-2 puan için %8; 3-4 puan için %31 olarak belirlenmiştir (97).

PSI: Yaş; cinsiyet; huzurevinde kalmak; neoplazi, karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, böbrek hastalığı öykülerinin varlığı; bozulmuş mental durum; dakika solunum sayısı; sistolik kan basıncı (SKB); hipotermi/hipertermi varlığı; nabız sayısı; arteriyel kanda pH; BUN; sodyum düşüklüğü; hiperglisemi; hematokrit düşüklüğü; PaO_2; röntgende plevral efüzyon varlığı değerlendirilerek yapılan skorlama sistemidir. Hastalar 5 sınıfa ayrılır. Sınıf 1 ve 2 için mortalite riski %0,1-0,7; sınıf 3 için %0,9-2,8; sınıf 4 ve 5 için %4-27 olarak belirlenmiştir (98).

SCAP: Arteriyel pH, sistolik kan asıncı, solunum hızı, BUN, bilinç bozukluğu, PaO_2 veya PaO_2/ FiO_2, yaş ve bilateral/multilobar röntgen bulguları değerlendirilerek yapılan skorlama sistemidir. Mortalite riski 0 puan için %0,2-3,4; 1-9 puan için %0,6-3,2; 10-19 puan için %9,2-11,2; 20-29 puan için %36,6-41,8; 30 puan ve üzeri için %50 olarak belirlenmiştir (99).

REA-ICU: Cinsiyet, komorbit hastalık, solunum hızı, lökositoz/lökopeni, nabız sayısı, yaş, multilobar infiltrasyon/plörezi, PaO_2 veya SaO_2 (Oksijen satürasyonu) , arteryel pH, BUN ve sodyum düzeyi değerlendirilerek yapılan skorlama sistemidir. Mortalite riski <4 puan için %1,9; 4-6 puan için %4,4; 7-8 puan için %7,9; >8 puan için %22,5 olarak belirlenmiştir (100).

NEWS2: Solunum hızı, hiperkapni, ek O_2 ihtiyacı, hipotermi/hipertermi, SKB, nabız sayısı ve bilinç durumu değerlendirilerek yapılan skorlama sistemidir. Mortalite açısından 0-4 puan düşük risk, herhangi bir parametrede 3 puan olması düşük-orta risk, 5-6 puan olması orta risk ve >6 puan olması yüksek risk olarak belirlenmiştir (101).

A-DROP: Yaş, dehidratasyon, PaO_2 veya SaO_2, konfuzyon ve SKB değerlendirilerek yapılan skorlama sistemidir. Mortalite açısından 0-2 puan için düşük, 3 puan için orta, 4-5 puan için yüksek risk olarak belirlenmiştir (102).

SMART-COP: Yaş, akciğer röntgeninde multilobar tutulum, albümin seviyesi, solunum hızı, nabız hızı, konfüzyon, PaO_2 veya SaO_2 veya PaO_2/ FiO_2, arteriyal pH ve SKB değerlendirilerek yapılan skorlama sistemidir. Mortalite açısından 0-2 puan için düşük risk, 3-4 puan orta düzey risk, 5-6 puan yüksek risk, 7 ve üzeri puan ise çok yüksek risk olarak belirtilmiştir (103).

qSOFA: Bilinç bozukluğu, solunum hızı ve sistolik kan basıncı değerlendirilerek yapılan skorlama sistemidir. Mortalite açısından 0-1 puan düşük risk; 2-3 puan yüksek risk (3-14 kat risk artışı) olarak belirtilmiştir (104).

b. Radyolojik şiddet skorlama disiplinleri

Prognoz tayininde etkinlikleri değerlendirilmiş radyolojik derecelendirme skorları da mevcuttur. Toraks BT ve akciğer grafisi üzerinden değerlendirilen bu skorlamaların sonuçları hastalık şiddetiyle başarılı korelasyonlar göstermiştir. Toraks BT ile ilgili kullanılan şiddet ölçekleri: Toraks Bilgisayarlı Tomografi Şiddet Skoru (Chest Computed Tomography Severity Score: CT-SS), Toplam Şiddet Skoru (Total Severity Score: TSS) ve Toraks Bilgisayarlı Tomografi Skoru (Chest Computed Tomography Score: CC-TS) olarak sayılabilir (14,105-108). BT skorlamalarının yanı sıra akciğer grafi skorlamaları da mevcuttur. Bunlar: Brixia Şiddet Skoru ve RALE (Radiographic Assessment of Lung Edema) Skoru' dur (14,109-112).

CT-SS: Akciğerler, toraks BT görüntülemesinde çoğunlukla segmental sınırlar kullanılarak toplam 20 bölgeye ayrılır. Her bir bölgede parankimal opasifikasyonun oranına göre puanlama yapılır. %0 opasite: 0 puan; %1-50 opasite: 1 puan; %51-100 opasite: 2 puan olacak şekilde her bölge ayrı ayrı puanlanarak toplanır ve CT-SS skoru maksimum 40 puan üzerinden değerlendirilir(14,105,106).

TSS: Toraks BT görüntülemesinde akciğerler toplam 5 lob olarak değerlendirilir. Her lob için o lobun opasite yüzdesine göre 0 ile 4 arasında puanlama yapılır. %0: 0 puan, %1-25: 1 puan, %26-50: 2 puan; %51-75: 3 puan; %76-100: 4 puan olacak şekilde her lob ayrı ayrı puanlanarak 5 lobun toplam puanı, maksimum 20 puan üzerinden değerlendirmeye alınır (14,105,107,113).

CC-TS: Toraks BT görüntülemesinde akciğerler toplam 5 lob olarak değerlendirilir. Her bir loba, opasite yüzdesine göre 0 ile 5 puan arasında puanlama yapılır. %0: 0 puan; <%5: 1 puan; %5-25 arası: 2 puan; %25-50 arası: 3 puan; %50-75 arası: 4 puan; %75-100 arası: 5 puan olacak şekilde 5 lobun skoru ayrı ayrı toplanır ve maksimum 25 puan üzerinden değerlendirilir (14,105,108,114).

Brixia Skorlaması: Göğüs grafisinde akciğerler; arcus aorta ve inferior pulmoner ven sınır olacak şekilde dikkate alınarak 3'er zona ayrılır. Toplamda 6 zon üzerinden değerlendirme yapılır. Her bir zon için infiltrasyon karakterine (yok:0, interstisel patern:1, alveolar patern:2, alveolar+interstisyel patern: 3) bağlı olarak 0-3 arası puan verilir ve 6 zonun toplam puanı, maksimum 18 puan üzerinden değerlendirilir (109,110).

RALE Skorlaması: Göğüs grafisinde akciğerler; sağ ve sol lob olarak iki parça halinde değerlendirilirler. Her iki lob opasite yüzdesine göre puan alır. Opasite oranı %0 ise 0 puan,

%0-25 arasında ise 1 puan, %25-50 arasında ise 2 puan, %50-75 arasında ise 3 puan, %75 üzerinde ise 4 puan verilir. İki lobun puanları toplamı maksimum 8 puan üzerinden değerlendirilir (14,111,112).

c. Bilgisayarlı tomografide lezyon/doku volümünün kantitatif ölçümü

Günümüzde birçok radyolojik değerlendirme unsuru bulunmaktadır. Bunlar genel olarak değerlendirme yapan klinisyene/radyoloğa bağımlı verilerdir. Vizüel değerlendirme yapan kişinin tecrübesi, bilgi düzeyi, subjektif değerlendirme yapma ihtimali ve bu değerlendirmeyi tekrarladığında aynı sonuca ulaşamama ihtimali; bu değerlendirme disiplinlerinin başlıca olumsuz yönleridir. Bu değerlendirmeler bu sebeplerle "tahmini sonuç" kapsamından çıkamamaktadır ve klinik değerlendirmeyi etkilemektedir (115,116).

Cavalieri Prensibi: Şekli geometrik olarak düzgün olmayan ve hacminin geometrik yöntemlerle ölçümü/hesabı zor olan cisimlerin hacmini ölçmekte kullanılan prensiptir. Cismin üst üste koyulmuş eşit hacimli ve yükseklikli levhalara bölündüğü hayal edilerek her bir levhanın yüksekliği ve yüzey alanının kullanıldığı sıralı integral hesaplamalarıyla sonuca ulaşan toplamlar dizisidir. Günümüzde gelişen teknolojiyle birlikte bilgisayarlı tomografi arayüz programlarında bu hesaplama, otomatik olarak mükemmele yakın bir şekilde yapılabilmektedir. Bu sayede sübjektif yorumlardan uzak, amaçlanan doku veya lezyon hacim bilgisine ulaşılabilmektedir. Yine COVID-19 pnömonilerinde de infiltrasyon alanının diğer pnömoniler gibi ölçümü ve kantitatif bir volüm değerine ulaşılması mümkündür. Bu yöntem, diğer değerlendirmelerin aksine sübjektif yorumlamadan çok daha uzaktır (115-119).

d. Hastalık şiddeti ile ilişkili laboratuvar parametreleri

Covid-19 için birçok laboratuvar parametresi değerlendirilmiş; bazılarının, hastalık için hem diagnostik hem de prognostik değere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bazı laboratuvar değerlerinin ise birbirlerine oranı, hastalığın şiddeti ile anlamlı korelasyonlar göstermiştir(120).

CRP, LDH, ESR, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, prokalsitonin, ferritin, di-dimer, CK, CK-MB, BUN, kreatinin, ALT, AST, GGT, total bilirubin, glukoz, lökosit, nötrofil, troponin, BNP, myoglobin, PTZ, aPTT, vWF, faktör 8 gibi laboratuvar değerleri COVID-19 ile ilişkili olarak artmaktadır. Buna karşın lenfosit, trombosit, eozinofil ve albümin hastalık şiddetiyle ilişkili olarak azalmaktadır (120-129). Fibrinojen için ise hastalığın erken evrelerinde artış göstermesi ve hastalığın şiddeti/süresi arttıkça fibrinojenin azalması beklenmektedir (126).

Laboratuvar değerlerinin tek başlarına anlamlı olmalarının yanında hastalık şiddeti ve mortalite risk analizi için bazı verilerin oranlanması da oldukça anlamlı sonuçlar vermiştir. Bu oranlardan en önemlileri; NLR (nötrofil/lenfosit oranı), CAR (CRP/albümin oranı), RAR (RDW/albümin oranı), FiAR (fibrinojen/albümin oranı), FeAR (ferritin/albümin oranı), NAR (nötrofil/albümin oranı), DAR(di-dimer/albümin oranı), FLR (ferritin/lenfosit oranı), PLR (platelet/lenfosit oranı), MPR (MPV/platelet oranı) şeklinde sayılabilir (130-138).

C. SÜRFAKTAN PROTEİN D (SP-D)

Sürfaktan, kelime anlamı "yüzey aktif madde" olan; yapısında anahtar protein ve fosfolipidler (fosfatidilinozitol, fosfatidilgliserol ve fosfatidilkolin) içeren alveollerin yüzeyinde bulunan kompleks bir maddedir. Yapısının %10 'u protein ve %90 'ı lipidlerdir. Özellikle fosfatidilkolin; dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC) şeklinde oldukça etkin bir fosfolipiddir. Tip 2 pnömositlerde üretilirler (139).

Sürfaktan proteini akciğerlerdeki yüzey gerilimini azaltır, solunum işini kolaylaştırır, kollapsı önler ve konak savunmasında rol oynar. Sürfaktan protein ayrıca adaptif bağışıklıkta da etkindir. 2 ana gruba ayrılır ve onların da 2 alt türü tanımlanmıştır. Sürfaktan protein A (SP-A) ve Sürfaktan protein D (SP-D) hidrofilik grup; Sürfaktan protein B (SP-B) ve Sürfaktan protein C (SP-C) ise hidrofobik gruba dahil sürfaktanlardır. SP-B öncelikle yüzey gerilimini azaltmakla görevlidir. SP-C için henüz yeterli bilgi olmamakla birlikte tamamlayıcı özellikte olduğu ve sürfaktan üretiminin uyarımında etkili olduğu düşünülmektedir. SP-A ve SP-D ayrıca kalsiyum bağımlı lektinler (kollektin) olarak da bilinirler ve bağışıklıkta etkin rol oynarlar (140-143).

SP-D, kalp, beyin, deri, pankreas, testis dokularında da bulunabilmekle birlikte akciğerlere yüksek oranda spesifiktir; enfeksiyon ve akciğer hasar durumunda sentezi belirgin artmaktadır. Hava yollarının distalinde tip 2 pnömositlerce üretilip salınırken daha proksimal bölgelerde clara hücreleri bu görevi devralmıştır. SP-D, aglütinasyon ve opsonizasyon yoluyla bakteriyel ve viral klirensi artırır, patojenlerin makrofaj ve nötrofillerce tanınıp etkisiz hale getirilmesini sağlar. Ortamda patojen olmadığında anti-inflamatuar etkisi baskın iken patojen varlığında pro-inflamatuar etkisi artış gösterir. *Klebsiella pneumoniae, psödomonas aeruginosa, Echerichia coli, staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae* ve *mycobaccterium tuberculosis* bakteri türlerine etkilidir. *Pneumocystis carinii, cryptococcus neoformans, candida albicans* ve *aspergillus fumigatus* türü mantarlara da etkili olmaktadır.

Respiratuar sinsityal virüs ve İnfluenza A virüsünün hemaglutinasyon fonksiyonunu önleyerek hücre içine girişini engeller. Ayrıca nöraminidaz aktivitesini engeller, nötrofiller tarafından fagosite edilmesini kolaylaştırır.

SP-D miktarı anormal arttığında pulmoner alveolar proteinozis oluşur. ARDS ve interstisyel akciğer hastalığında serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Normal şartlarda SP-D için alveolo-kapiller bariyer oldukça sıkı bir engeldir. Akciğerin çeşitli sebeplerle hasar görmesi ve bu bariyerin bozulması ile serumda yüksek SP-D seviyeleri görülmektedir. Özellikle son yıllarda COVID-19 için de bir gösterge olup olamayacağı konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Fakat henüz net bir konsensüs kurulamamış, etkin bir kullanım planı veya kandaki beklenen normal düzeyleri belirlenmemiştir (140-143).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik Kurul Onayı ve Çalışmanın Yapıldığı Yer

Çalışmaya, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.08.2022 tarihli, 16/27 Karar No'lu, TÜTF-GOBAEK 2022/311 protokol kodlu izni (EK-1) ile Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak başlandı. Çalışma; Türkiye Cumhuriyeti Edirne ili, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Erişkin Acil Servisi'nde yapıldı.

Çalışmanın Özellikleri

Bu çalışma; tek merkezli, prospektif, kesitsel, vaka-kontrollü bir bilimsel araştırmadır. Literatür için yeni bir tanısal testin etkinliği incelenmektedir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya yalnızca aşağıdaki kriterleri sağlayan kişiler dahil edilmiştir.

Hasta grubu için:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Kişinin kendisi veya onam veremeyecek durumda ise yasal vasisi tarafından, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun onaylamış ve imzalanmış olması

3. Komorbid hastalığa sahip olmamak
4. Gebe olmamak
5. Kişi vaka grubuna dahil edilecek ise; 15.08.2022-15.02.2023 tarihleri arasında acil servise COVID-19 şüpheli şikayetler ile başvurmuş olmak
6. Çalışmada kullanılacak veri ve dokümanların eksiksiz kaydedilmiş ve erişime elverişli olması.

Kontrol grubu için:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun onaylamış ve imzalanmış olması.
3. Komorbid hastalığa sahip olmamak
4. Gebe olmamak
5. Çalışmada kullanılacak veri ve dokümanların eksiksiz kaydedilmiş ve erişime elverişli olması.

Çalışmanın Gücü ve Örneklem Büyüklüğü

Literatürde M. Tong ve arkadaşlarının çalışmasındaki SP-D değerleri baz alınarak yapılan power analizinde (G*Power 3.1.9.4 paket programı) 1,86 etki büyüklüğü ve %95 anlamlılık düzeyinde kontrol ve deney gruplarının her birinin örneklem büyüklüğü %80 güç için minimum 6 hasta, %90 güç için minimum 8 hasta ve %99 güç için minimum 12 hasta olarak belirlendi (144).

Çalışma, acil servise 15.08.2022 - 15.02.2023 tarihleri arasında COVID-19 şüpheli semptomlarla başvuran, komorbiditesi olmayan 64 hasta ve herhangi bir şikayeti olmayan sağlıklı 14 gönüllü olmak üzere toplam 80 kişilik örneklem üzerinde yapılmıştır. Aynı tarihler arasında acil servise COVID-19 şüpheli şikayetler ile başvuran 317 hasta olmasına rağmen 64 hasta üzerinde çalışılmıştır. Bunun sebebi; kalan 253 hastanın 177 ‘sinde komorbid hastalığın varlığı, 76 ’sında ise çalışma için yetersiz veri/dokümantasyonun olmasıydı.

Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışma popülasyonu üzerinde 3 ayrı tip gruplama ve bu gruplamalar üzerinde sırasıyla solunum sistemi hastalıkları ve COVID-19 için tanısal değer, hastalık şiddeti ve mortalite korelasyonları açısından farklı analizler yapıldı.

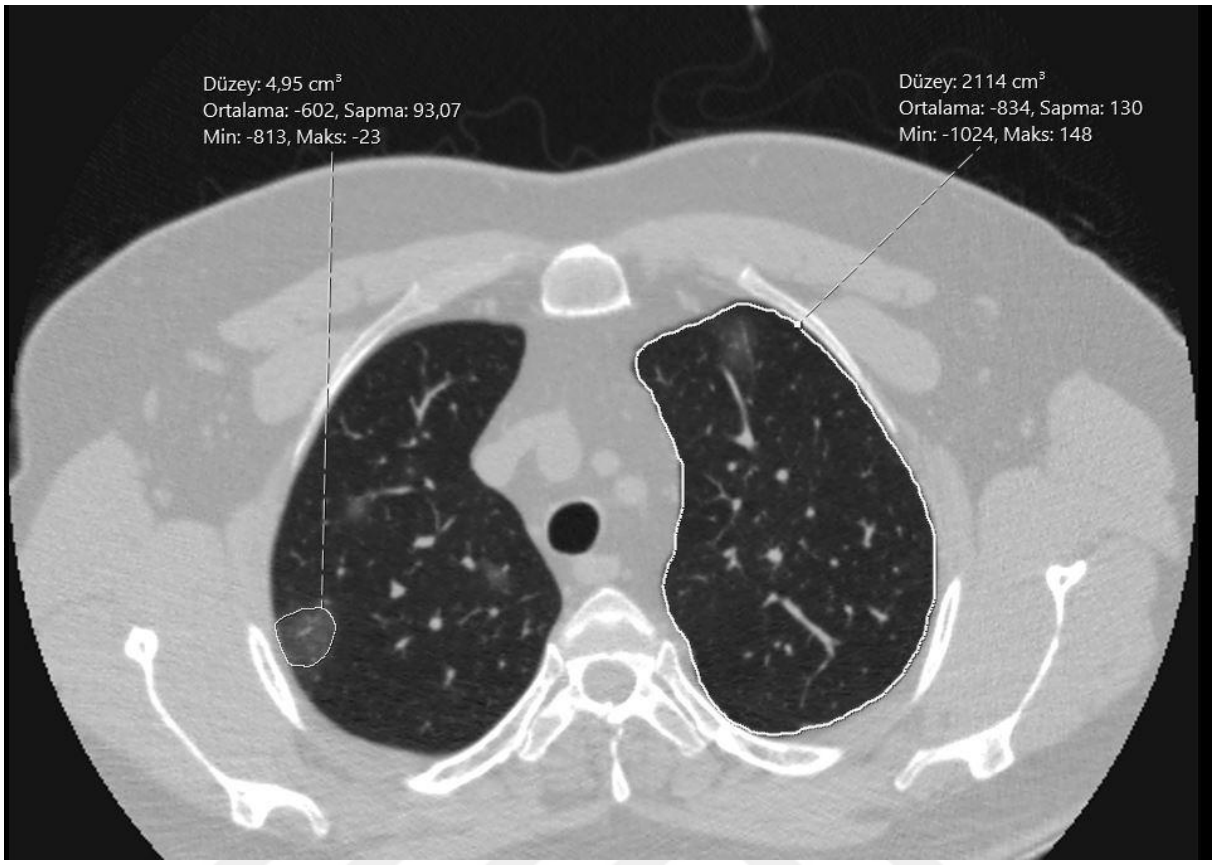
Çalışmanın ilk gruplama tipinde; 64 kişilik semptomatik hasta grubu; RT-PCR testi pozitif olanlar Grup 1a, (n=50) ve RT-PCR testi negatif olanlar Grup 1b (n=14) olarak ikiye ayrılmıştır. Sağlıklı gönüllüler ise kontrol grubu yani Grup 2 (n=16) olarak adlandırılmıştır. Böylece örneklem büyüklüğü n=80 olmuştur.

Çalışmanın ikinci gruplama tipinde; RT-PCR testi negatif olanlar Grup A (n=30), RT-PCR testi pozitif olan 50 kişilik hasta grubu, PaO_2/ FiO_2 oranı >300 olanlar Grup B (n=19), PaO_2/ FiO_2 oranı 200 - 300 arasında olanlar Grup C (n=17) ve PaO_2/ FiO_2 oranı <200 olanlar Grup D (n=14) olarak adlandırıldı. Not: Berlin kriterlerine göre PaO_2/ FiO_2 oranı <100 olan hastaların da ayrılması gerektiği bilinmekle birlikte o grubun hasta sayısı istatistiksel değerlendirme için yetersiz olduğundan Grup D içerisine dahil edildiler. RT-PCR negatif olan hasta veya sağlıklılar (Grup A), hastalık şiddeti değerlendirileceği için bu karşılaşmaya dahil edilmedi. Diğer gruplar birbirleri arasında SP-D ve diğer hastalık şiddet belirteçleri açısından karşılaştırıldı.

Çalışmanın üçüncü gruplama tipinde; RT-PCR testi negatif olanlar Grup X (n=30), 50 kişilik RT-PCR testi pozitif olup hastalık tanısı alanlardan COVID-19 tedavisi sonrasında iyileşme sağlayanlar Grup Y (n=37); COVID-19 tedavisinin başarısız olduğu hastane içi eksitus olan hastalar Grup Z (n=13) olarak adlandırıldı. SP-D ve diğer parametreler, hastane içi mortalite riski açısından bu iki grup üzerinden değerlendirildi.

Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen herkesin (n=80) demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, vital bulguları, akciğer grafisi bulguları, fizik muayene bulguları, tam kan sayımı, biyokimya, koagülasyon, kan gazı verileri kaydedildi. Klinik şiddet skorları (CURB-65, CORB, CRB-65, PSI, SCAP, REA-ICU, NEWS2, A-DROP, SMART-COP ve qSOFA), akciğer grafi skorları (Brixia ve RALE) bulgu ve verilere göre hesaplanarak not edildi. BT ve akciğer grafilerinden edinilecek vizüel değerlendirme skorlamaları ve BT kantitatif volüm ölçümleri; çalışma verileri ve popülasyonu hakkında kör olan birden fazla tecrübeli hekim tarafından değerlendirilip karşılaştırıldıktan sonra nihai sonuçlar kaydedildi. BT ‘de kantitatif lezyon volümü ölçümünden bir örnek, Şekil 2 ‘de gösterilmiştir.



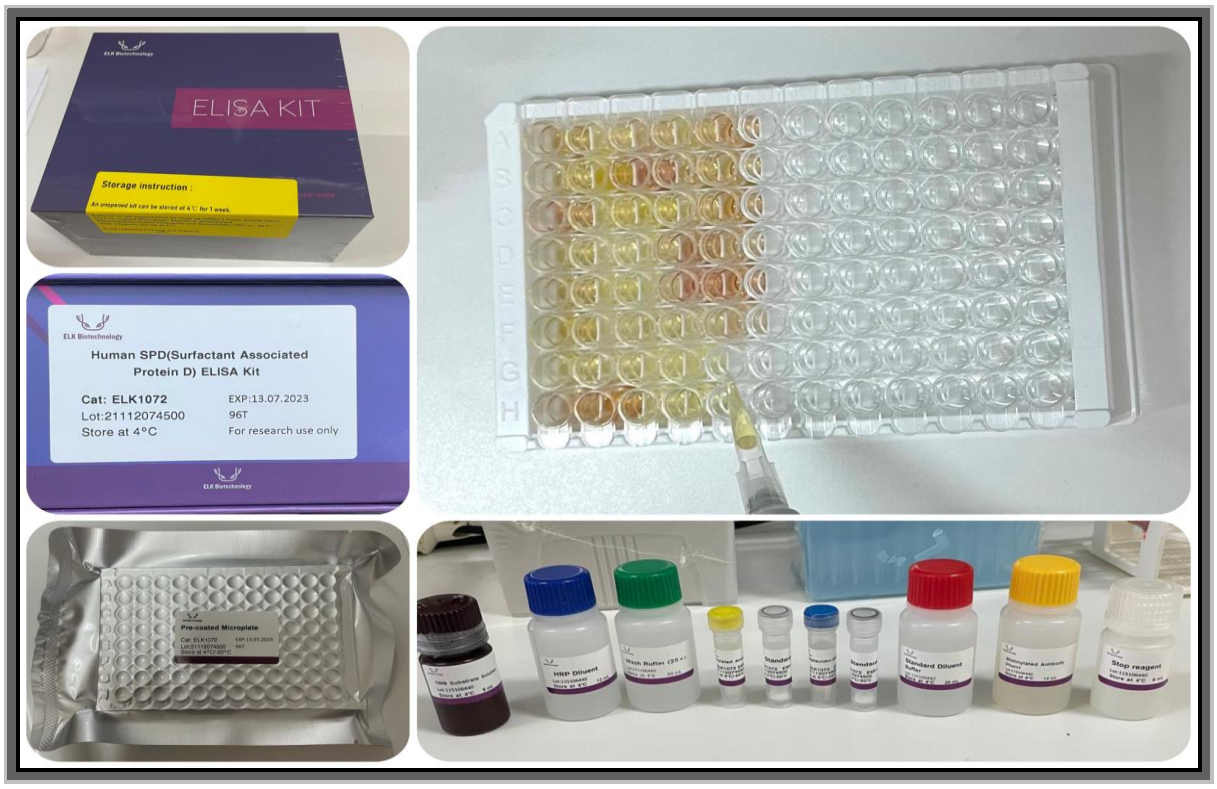
Şekil 2. BT 'de kantitatif lezyon ve akciğer volüm ölçümü

Çalışma popülasyonunun BT görüntüleme işlemleri için "SIEMENS® SOMATOM Definition AS 128 CT Scanner" cihazı kullanıldı. Kesit kalınlığı 5 mm; 100 KVp; 0,5 saniye rotasyon süresi ile çekim yapıldı. Grafi görüntülemeleri için "Shimadzu Radspeed R-300 (UL) Collimator (566-10100-04)" cihazı kullanıldı. Görüntüleme sonuçlarının kaydedilmesi, saklanması, hesaplanması ve yorumlanması ise hastane görüntüleme sistemi olan "SECTRA IDS7® PACS, versiyon 25.1, 2023" programı ile yapıldı. Demografik, klinik ve laboratuvar verileri, "Enlil® Versiyon: v3.23.01.1_20230116" hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak toplandı. Tüm sonuçlar çalışma formuna(EK-2) kaydedildi.

Serum sürfaktan D (SP-D) Seviyelerinin Belirlenmesi

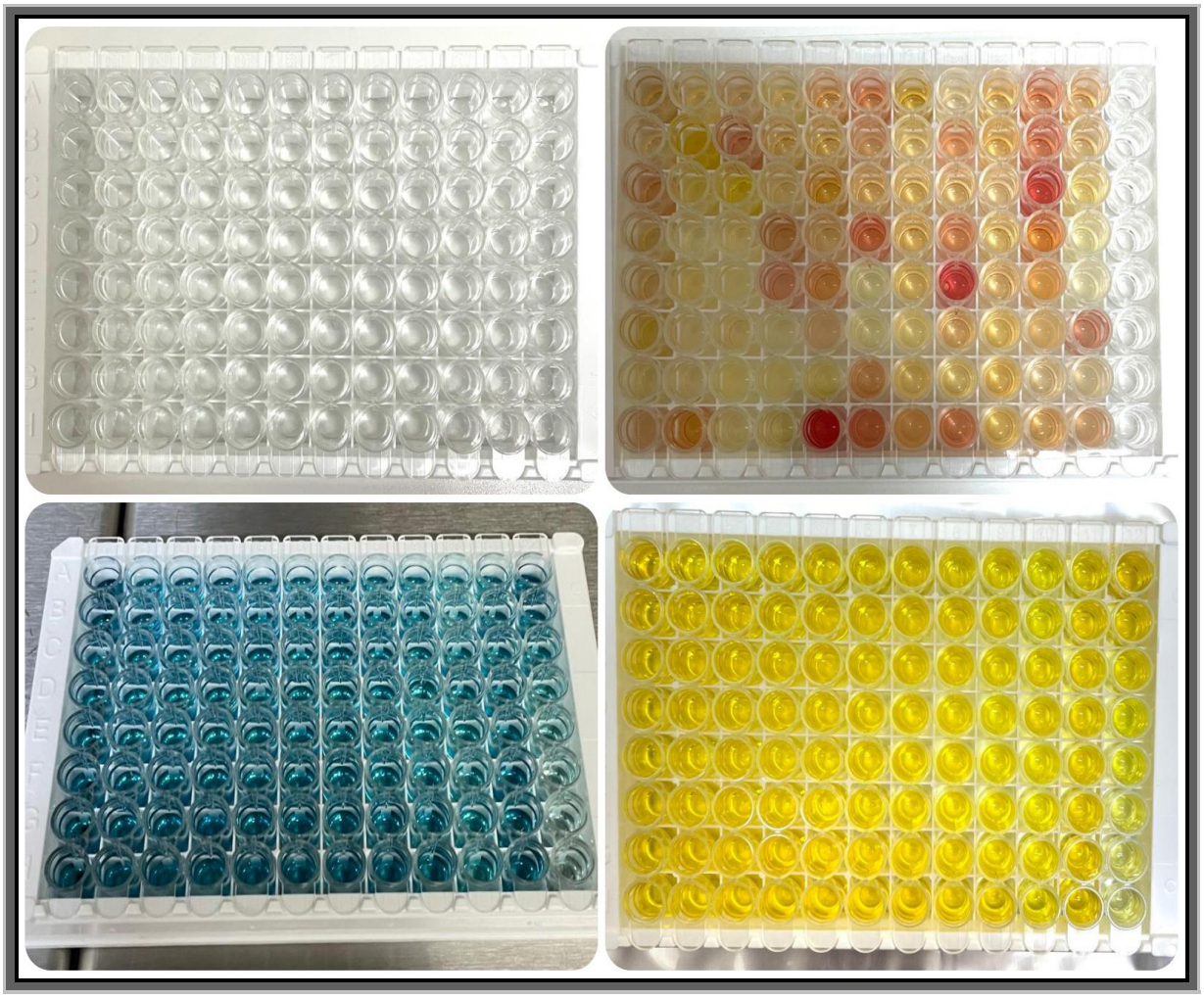
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında ELISA yöntemi ile tüm enfeksiyon izolasyon kurallarına uygun bir şekilde belirlendi. "ELK Biotechnology Human SP-D (Surfactant Associated Protein D)

ELISA Kit (Katalog no: ELK1072)” (EK-3) kullanım kılavuzuna uygun olarak kullanıldı. Kitin ve içeriğinin görselleri Şekil 3 ’te gösterilmiştir.



Şekil 3: ELISA kit çalışması ile ilgili görseller

Numuneler; tecrübeli ve enfeksiyon izolasyon konularında eğitimli hemşireler tarafından hekim gözetiminde brakial venden 3 mL miktarda alındı. Alınan numuneler oda sıcaklığında 2 saat pıhtılaşmaya bırakıldı. Sonrasında bu numuneler 1000 devir/dk hızla 20 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum, pipet yardımıyla eppendorf tüplerine aktarıldı ve kullanılıncaya dek -20 ºC ‘de saklandı. Çalışmaya başlamadan önce dondurulmuş numunelerin oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Kullanım klavuzuna uygun şekilde numuneler hazırlanıp ELISA çalışması gerçekleştirildi. ELISA tablası ve çalışma aşamaları Şekil 4 ’te gösterilmiştir.



Şekil 4. ELISA çalışma aşamaları

Ölçümler ise BioTek Instruments marka, µQuant model, 218731 seri nolu cihaz ile yapılarak ELISA yuvalarının optik yoğunluk (OD) değerleri elde edildi. “OD - ng/mL” grafiği kulllanım klavuzundaki değerler göz önüne alınarak çizildi ve 80 kişinin serum sürfaktan D seviyelerinin ng/mL cinsinden değerleri hesaplanarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler istatistiksel olarak SPSS v22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ve Python programlama dili (sürüm 3.12.0, Python Software Foundation, ABD) kullanılarak değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler için dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak, normal dağılımlı sürekli veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak, normal dağılımlı olmayan sürekli veriler ise

medyan (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki farklılıklar, uygunluğuna göre Mann-Whitney U testi ve bağımsız örneklem t-testi kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli parametreler arasındaki ilişkileri belirlemek için Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanılmıştır. Parametrelerin ayrımı alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizi kullanılarak yapılmıştır. Her parametre için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler ile pozitif ve negatif olabilirlik oranları hesaplanmıştır. Analiz için prediktif değer Youden indeksi kullanılarak belirlenmiştir. ROC eğrisi analizleri için MedCalc® v20.015-64 bit (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belçika) kullanılmıştır. SP-D düzeylerinin ve diğer önemli parametrelerin mortalite riskinin bağımsız öngörücüleri olup olmadığını belirlemek ve bu konuda kullanılabilecek yeni ölçek modellerini tanımlamak için ikili lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle, sonuçların güvenilirliğini artırmak için bootstrapping kullanılmıştır. Karşılaştırma için Akaike Bilgi Kriteri (AIC), Bayes Bilgi Kriteri (BIC), log-likelihood, nagelkerke R2 ve 5 modelin ROC analizi yapılmıştır. CHARISMA skorunun tahmin hata seviyesini belirlemek için öncelikle bir genişleme simülasyonu uygulanarak örneklem büyüklüğü 1000'e çıkarılmıştır. Bu örneklem üzerinde 5 katmanlı çapraz doğrulama analizi gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Örneklemin Dağılımı

Çalışmaya toplam 80 kişi dahil edilmiştir. Bunların 16'sı sağlıklı kontrol grubudur. 64 kişilik hasta grubunun 14 'ü COVID PCR (-) olanlar iken; 50 'si COVID PCR(+) hastalardır. Bu 50 COVID hastasının 19 'u basit COVID hastası iken 31'i ARDS gelişen COVID hastalarıdır. 31 kişilik ARDS gelişen COVID hastalarından 17'sinde hafif ARDS görülmüşken 14'ünde orta veya ağır ARDS görülmüştür. Ayrıca PCR(+) olan bu 50 hastanın 13'ünün klinik durumu, hastalık tanısını takip eden 30 gün içerisinde mortalite ile sonuçlanmıştır. (Tablo 1)

SP-D Düzeylerinin Tanısal ve Prognostik Değeri

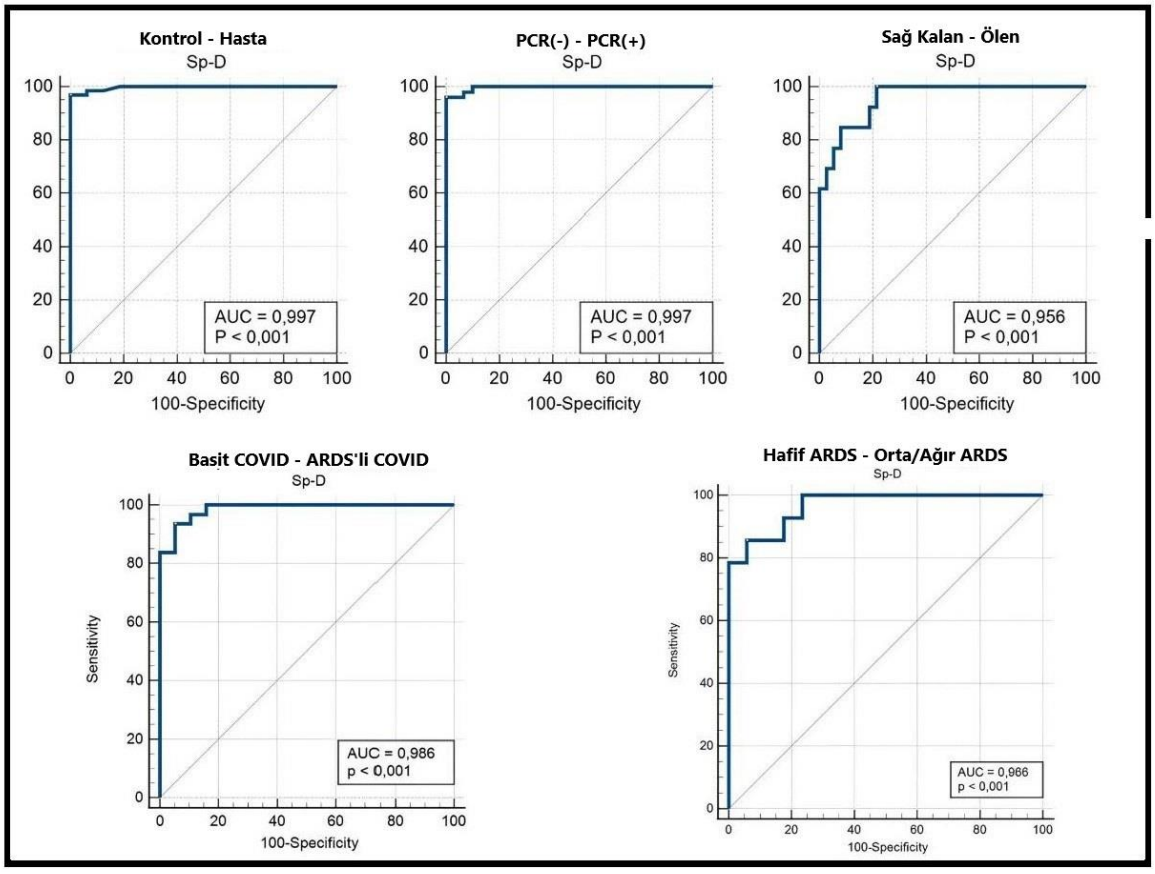
Serum SP-D düzeyleri, klinik veriler ve pnömoni şiddeti skorları tüm alt gruplarda analiz edilmiştir. Katılımcıların ortalama yaşı 57,4 ve standart sapması (SD) 14,5 yıldı. Ayrıca yarısından fazlası erkekti (%58,8). Ortalama solunum hızı 23,7 ± 11,4 /dk idi. Ortalama kalp hızı 95,9 ± 21,9 bpm idi. Tüm çalışma popülasyonunun ortalama serum SP-D düzeyi 16,8 ng/mL ve standart sapması 8,7 ng/mL idi. Serum SP-D düzeyleri semptomatik solunum yolu enfeksiyonlu (RTI) hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ayrıca COVID PCR (+) olan hastalarda diğerlerine göre daha yüksekti ($p < 0.05$). Serum SP-D düzeylerinin tanısal

değerini saptamak için serum SP-D düzeyleri, demografik veriler ve yaşamsal bulgular gruplar arasında karşılaştırılmıştır. (Tablo 1)

Tablo 1. Çalışma gruplarının karşılaştırmaları

Hasta ve Sağlıklı Gruplarının Karşılaştırılması								
Parametreler		**Çalışma Grupları**				**Hasta Grubu (RTI) (n = 64)**		
		Toplam (n = 80)	**Kontrol Grubu** *(Sağlıklı Gönüllüler)* **(n = 16)**	**Hasta Grubu (RTI)** *(Semptomatik Hastalar)* **(n = 64)**	**p**	**PCR (-) Grup (n = 14)**	**PCR (+) Grup (n = 50)**	**p**
Yaş (yıl)		57,4 ± 14,5	55,8,0 ± 6,2	57,7 ± 15,9	0,45[α]	58,9 ± 9,7	61,2 ± 15,6	0,078[α]
Cinsiyet	**Kadın**	33 (41,3)	7 (43,8)	26 (40,6)	0,820*	13 (43,3)	20 (40,0)	0,769*
	Erkek	47 (58,8)	9 (56,3)	38 (59,4)		17 (56,7)	30 (60,0)	
Ateş (°C)		37,5 ± 0,7	36,5 ± 0,2	37,8 ± 0,5	**<0,001[α]**	37,1 ± 0,7	37,8 ± 0,6	**<0,001[α]**
OAB (mmHg)		85,4 ± 14,5	97,8 ± 4,4	82,3 ± 14,5	**<0,001[α]**	98,9 ± 5,4	77,3 ± 12,0	**<0,001[α]**
Solunum Hızı (/dk)		23,7 ± 11,4	12,6 ± 1,5	26,5 ± 11,1	**<0,001[α]**	12,7 ± 1,5	30,3 ± 9,4	**<0,001[α]**
Kalp Hızı (bpm)		95,9 ± 21,9	79,2 ± 3,0	102,7 ± 19,2	**<0,001[α]**	73,4 ± 5,4	109,5 ± 16,0	**<0,001[α]**
O_2 Saturasyonu (%)		90,7 ± 7,5	97,8 ± 0,8	88,9 ± 7,3	**<0,001[α]**	97,4 ± 1,3	86,7 ± 6,7	**<0,001[α]**
SP-D (ng/mL)		16,8 ± 8,7	6,89 ± 0,6	19,3 ± 7,9	**0,001[α]**	7,5 ± 1,3	22,2 ± 6,3	**<0,001[α]**

[α]bağımsız örneklem t-testi, *****ki-kare testi, **SP-D:** sürfaktan protein D; **OAB:** ortalama arter basıncı;
Not: Tablodaki veriler, uygunluğuna göre ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak ifade edilmiştir.



Şekil 5. SP-D 'nin hastalık tanısı ve prognozu için prediktif değerinin ROC analizleri

Serum SP-D düzeyleri semptomatik hastalarda, PCR-pozitif hastalarda, ARDS'li COVID-19 hastalarında, ağır/orta ARDS'li hastalarda ve ölen hastalarda diğerlerine göre daha yüksekti. Grupların tanısal ayrımı açısından serum SP-D düzeylerinin prediktif değeri, ROC analizi kullanılarak değerlendirilmiştir; ROC eğrileri Şekil 5'te gösterilmiştir. Kestirim değerlerine göre serum SP-D düzeylerinin ROC analizleri, eğri altındaki alanlar (EAA), güven aralıkları, duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif tahmin değerleri ve gruplar arasındaki olabilirlik oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Serum SP-D düzeylerinin gruplar arası tanısal değeri

Serum SP-D Düzeylerinin Hasta Alt Gruplarında Değerlendirilmesi											
Gruplar	**Grup Karşılaştırmaları**		**ROC Analizleri**								
	SP-D (ng/mL) (ort ± SS)	**p[α]**	**Kestirim Değeri (ng/mL)**	**EAA[β]**	**95% GA**	**SEN (%)**	**SPE (%)**	**PPD (%)**	**NPD (%)**	**+LR**	**-LR**
Kontrol (n:16)	6,89 ± 0,6	**0,001**	7,74	0,997	0,95-1,00	100	96,9	88,9	100,0	32,0	0,0
Hasta (n:64)	19,3 ± 7,9										
PCR(-) (n:14)	7,5 ± 1,3	**<0,001**	11,12	0,997	0,95-1,00	96,0	100	100	93,7	6,7	0,05
PCR(+) (n:50)	22,2 ± 6,3										
Basit COVID (n:19)	16,4 ± 3,0	**0,001**	19,53	0,986	0,90-1,00	93,6	94,7	96,7	90,0	17,8	0,07
ARDS 'li COVID (n:31)	25,8 ± 4,9										
Hafif ARDS (n:17)	22,3 ± 2,5	**0,001**	25,91	0,966	083-0,99	85,7	94,1	92,3	88,9	14,6	0,2
Orta/Ağır ARDS (n:14)	29,9 ± 3,7										
Sağ Kalan (n:37)	19,5 ± 4,3	**0,001**	25,69	0,956	0,86-0,99	84,6	91,9	78,6	94,4	10,4	0,2
Ölen (n:13)	30,0 ± 3,9										

[α] bağımsız örneklem t-testi; **SP-D:** sürfaktan protein D; **ARDS:** akut respiratuvar distres sendromu; [β]:ROC anaizi; **EAA:** eğri altında kalan alan; **95% GA:** 95% güven aralığı; **SEN:** sensitivite; **SPE:** spesivite; **PPD:** pozitif prediktif değer; **NPD:** negatif prediktif değer; **LR:** olabilirlik oranı.

Serum SP-D Düzeylerinin Diğer Klinik Parametrelerle Korelasyonu

Serum SP-D düzeylerinin; diğer pnömoni şiddeti ölçekleri ve COVID-19 pnömonisinin prognozunu tahmin etmek için kullanılan laboratuvar parametreleri ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 3). Korelasyon analizinde, serum SP-D düzeyleri ile yaş, toraks BT skoru, troponin düzeyi, laktat düzeyi, BT'de infiltrasyon yüzdesi (BTİY), ateş, solunum hızı

ve kalp hızı arasında orta düzeyde pozitif korelasyon gözlenirken, OAB (ortalama arter basıncı) ve SaO_2 ile orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur. Serum SP-D düzeyleri ile yüksek düzeyli pozitif korelasyon gösteren parametreler Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Serum SP-D seviyelerinin diğer önemli parametrelerle korelasyon analizi

SP-D Düzeyleri ve Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi								
	r	**p**		**r**	**p**		**r**	**p**
IVCT (cm^3)	0,960	**0,001$^{\beta}$**	**A-DROP**	0,885	**0,001$^{\beta}$**	**Yaş**	0,555	**0,034$^{\alpha}$**
NEWS2	0,954	**0,001$^{\beta}$**	**REA-ICU**	0,807	**0,001$^{\beta}$**	**SaO_2 (%)**	-0,526	**0,032$^{\alpha}$**
qSOFA	0,943	**0,001$^{\beta}$**	**RALE**	0,803	**0,001$^{\beta}$**	**Ateş (°C)**	0,482	**0,001$^{\alpha}$**
CURB-65	0,940	**0,001$^{\beta}$**	**CTSS**	0,784	**0,001$^{\alpha}$**	**IPCT (%)**	0,479	**0,015$^{\alpha}$**
CRB-65	0,931	**0,001$^{\beta}$**	**TSS**	0,766	**0,001$^{\alpha}$**	**Solunum hızı (b/min)**	0,478	**0,039$^{\alpha}$**
CORB	0,925	**0,001$^{\beta}$**	**BNP (pg/mL)**	0,729	**0,001$^{\alpha}$**	**Laktat (mg/dl)**	0,444	**0,001$^{\alpha}$**
PSI	0,906	**0,001$^{\alpha}$**	**Brixia**	0,704	**0,001$^{\alpha}$**	**Kalp hızı (bpm)**	0,423	**0,042$^{\alpha}$**
SCAP	0,889	**0,001$^{\beta}$**	**CCTS**	0,691	**0,001$^{\alpha}$**	**OAB (mmHg)**	-0,412	**0,043$^{\alpha}$**
SMART-COP	0,889	**0,001$^{\beta}$**	**Troponin (ng/L)**	0,690	**0,001$^{\beta}$**	-	-	-

SP-D: sürfaktan protein D, $^{\alpha}$Pearson korelasyon testi; $^{\beta}$Spearman korelasyon testi; **r:** korelasyon katsayısı; **IPCT:** tomografide ölçülen infiltrasyon yüzdesi; **IVCT:** tomografide ölçülen infiltrasyon hacmi, **TSS:** toplam şiddet skoru, **CTSS:** bilgisayarlı tomografi şiddet skoru, **CCTS:** toraks bilgisayarlı tomografi skoru**, NEWS2:** ulusal erken uyarı skoru 2, **PSI:** pnömoni şiddet indeksi, **qSOFA:** hızlı ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi, **SCAP:** ciddi toplum kaynaklı pnömoni skoru, **REA-ICU:** yoğun bakım ünitesine erken kabulde risk sınıflaması, **RALE:** akciğer ödeminin radyografik değerlendirmesi, **OAB:** ortalama arter basıncı.

Yeni Klinik Şiddet Skorunun Değerlendirilmesi: CHARISMA Skoru

Serum SP-D düzeylerine ek olarak; hastalarda mortalite riskini, hastalık şiddetini ve hastaneye yatış ihtiyacını daha iyi gösterebilecek yeni bir ölçek oluşturmak amaçlandı. Hastane içi mortalite riskinin anlamlı belirleyicileri olan parametreler ikili lojistik regresyon analizine dahil edildi. Bilgisayarlı tomografideki infiltrasyon hacmi (BTİH) tek başına güçlü bir öngörücü olarak bulunmasına rağmen, serum SP-D düzeyleri ve diğer parametrelerle yüksek düzeyli korelasyon gösterdiği için (r=0.960) modelden çıkarıldı; bunun yerine düşük korelasyon gösteren BT' deki infiltrasyon yüzdesi (BTİY) kullanıldı (Tablo 4).

İlk olarak, tek değişkenli regresyon analizi yapıldı. Cinsiyet, mortaliteyi öngörmede anlamlı değildi.($p>0.05$) Kalp hızı, SaO_2, serum SP-D düzeyi, solunum hızı, BTİY, OAB, konfüzyon ve yaş değişkenleri mortalite tahmini için anlamlıydı.($p<0.05$) Daha sonra bu değişkenler kullanılarak çok değişkenli regresyon analizi yapıldı ve ölçek için olası regresyon modelleri oluşturuldu. Örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle, verilerin güvenilirliğini ve standart sapmasını değerlendirmek için "bootstrapping" yöntemi kullanıldı.

Sonuçlarda normal ve genişletilmiş örneklem analizlerinin beta regresyon katsayıları ve OR değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Beş farklı regresyon modeli; uyumluluk, karmaşıklık ve tanısal değer açısından karşılaştırılmıştır. Mortalite tahmininde, model 1 en yüksek tanı değerine sahiptir. (AUC:0.977) Karmaşıklık analizinde model 1 en karmaşık model olarak bulunmasına rağmen, BIC değeri açısından diğer modellerle arasında anlamlı bir fark yoktur. (ΔBIC<2) (Tablo 4)

Tablo 4. Mortalite için öngörücü parametrelerin lojistik regresyon analizi

Mortalite için 8 Değişkenli Bir Modelin Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	Tek Değişkenli Regresyon Analizi				Çoklu Regresyon Analizi									
					Normal Örneklem (n:50)					Bootstrapping ile Genişletilmiş Örneklem (n:1000)				
	β	OR	GA	p*	β	SD	OR	GA	p*	β	SD	OR	GA	p*
Cinsiyet (kadın)	0,05	0,99	0,97-1,04	0,66	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kalp Hızı (>118 atım/dk)	0,746	2,12	1,5-3,1	0,001	0,427	0,09	1,51	1,27-1,79	0,033	0,413	0,08	1,52	1,19-1,82	0,036
SaO_2 (≤ 84%)	0,701	2,01	1,47-2,79	0,001	0,403	0,09	1,49	1,20-1,82	0,027	0,399	0,07	1,47	1,18-1,9	0,026
Serum SP-D Düzeyi (≥ 25 ng/mL)	0,682	1,98	1,43-2,82	0,004	0,395	0,06	1,43	1,71-1,92	0,031	0,392	0,07	1,39	1,16-1,95	0,035
Solunum Hızı (> 35 soluk/dk)	0,642	1,92	1,35-2,68	0,005	0,378	0,09	1,38	1,18-1,69	0,036	0,375	0,1	1,37	1,15-1,74	0,039
BTİY (> 23%)	0,611	1,86	1,30-2,53	0,01	0,362	0,1	1,34	1,13-1,71	0,039	0,361	0,12	1,35	1,16-1,77	0,039
OAB (≤ 74 mmHg)	0,599	1,82	1,23-2,42	0,016	0,344	0,12	1,30	1,10-1,73	0,04	0,342	0,11	1,32	112-1,74	0,041
Konfüzyon (evet)	0,582	1,79	1,24-2,29	0,02	0,327	0,09	1,29	1,11-1,56	0,041	0,326	0,1	1,30	1,10-1,63	0,042
Yaş (> 65 yıl)	0,549	1,73	1,13-2,21	0,023	0,319	0,13	1,27	1,09-1,49	0,043	0,318	0,14	1,28	1,10-1,57	0,044
Model 1 Sabiti	-	-	-	-	1,22	0,14	3,16	1,51-4,57	0,034	1,2	0,16	3,12	1,54-4,74	0,033

Modellerin Karmaşıklık, Uyumluluk ve Prediktif Değer Açısından Karşılaştırması

Modeller	AIC	BIC	Log-Likelihood	Nagelkerke R^2	ROC		
					EAA	Sensitivite	Spesivite
Model 1	140,4	149,2	-63,1	0,431	0,977	100	89,2
Model 2	139,7	148,7	-62,3	0,362	0,843	86,1	85
Model 3	139,5	148,5	-61,8	0,347	0,821	87,4	77,8
Model 4	139,2	148,2	-61,2	0,321	0,793	83,6	76,2
Model 5	138,8	147,7	-60,2	0,314	0,782	79,5	75,3

*Binary lojistik regresyon analizi; **β:** regresyon katsayısı; **SS:** standard sapma, **GA:** güven aralığı, **OR:** odds oranı, **SP-D:** sürfaktan protein D, **AIC:** Akaike uyumluluk ölçütü; **BIC:** Bayesian karmaşıklık ölçütü; **ROC:** alıcı işletim karakteristiği; **EAA:** eğri altında kalan alan; **BTİY:** BT'deki infiltrasyon yüzdesi; **OAB:** ortalama arter basıncı.

- Model 1: SP-D+ BTİY+ SaO_2+ Kalp Hızı+ Solunum Hızı+ OAB+ Konfüzyon+ Yaş
- Model 2: SP-D+ BTİY+ SaO_2+ Kalp Hızı+ Solunum Hızı+ OAB
- Model 3: SP-D+ BTİY+ SaO_2+ Kalp Hızı+ Solunum Hızı
- Model 4: SP-D+ SaO_2+ Kalp Hızı
- Model 5: SP-D+ BTİY

Aşırı/eksik uyum ve genellenebilirlik durumunu değerlendirmek amacıyla model 1 için 1000 bireyden oluşan ön yüklenmiş(bootstrapping) bir örneklem üzerinde 5 katmanlı çapraz doğrulama analizi gerçekleştirildi. Model 1'in mortalite tahminindeki ortalama hatası eğitim veri setinde %2,1, test veri setinde ise %2,3'tür. Özetle, oldukça başarılı bir kararlılık ve genellenebilirlik performansı göstermiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda model 1 nihai ölçek olarak kabul edilmiş ve akılda kalıcılığı artırmak amacıyla parametrelerin ingilizce karşılıklarından akronim oluşturarak "CHARISMA Skoru" olarak adlandırılmıştır.

Ölçek bileşenlerinin puanlama kriterlerinin belirlenmesinde ß regresyon katsayıları ve odds oranları dikkate alınmış; değişkenler arasında anlamlı bir fark bulunmadığı için her bir kritere 1 puanlık eşit ağırlık verilmiştir. Bu yeni ölçeğe göre hastalar, klinik durumlarına göre 0 ile 8 arasında değişen puanlar alacaktır. (Tablo 5)

Tablo 5. CHARISMA skoru (Model 1) 'nun geliştirilmesi ve çapraz doğrulama analizi

CHARISMA Skoru (min=0; max=8 puan) (Model 1)				
Akronim	**Parametreler**	**β**	**OR**	**Puan**
C	**C**onfusion (Yes)	0,33	1,30	1
H	**H**eart Rate > 118 b/min	0,41	1,52	1
A	**A**ge > 65 years	0,32	1,28	1
R	**R**espiratory Rate > 35 b/min	0,38	1,37	1
I	**I**nfiltration percentage on thorax CT > 23%	0,36	1,35	1
S	**S**erum SP-D level ≥ 25 ng/mL	0,39	1,39	1
M	**M**AP ≤ 74 mm/Hg	0,34	1,32	1
A	**A**dmission SaO_2 ≤ 84%	0,40	1,47	1

Bootstrapping ile Genişletilmiş Örneklem Üzerinde 5-Katmanlı Çapraz Doğrulama Analizi										
Katman	**Eğitim Veri Seti**					**Test Veri Seti**				
	Örneklem Büyüklüğü	**ROC**			**Ortalama Hata(%)**	**Örneklem Büyüklüğü**	**ROC**			**Ortalama Hata(%)**
		EAA	**Sen(%)**	**Spe(%)**			**EAA**	**Sen(%)**	**Spe(%)**	
1	800	0,980	97,5	90,2	2,0	200	0,975	98,0	89,0	2,5
2	800	0,979	97,0	89,8	2,1	200	0,978	96,5	89,2	2,2
3	800	0,978	97,2	89,7	2,2	200	0,977	97,0	89,3	2,3
4	800	0,979	97,3	90,0	2,1	200	0,976	98,5	88,9	2,4
5	800	0,977	97,1	89,5	2,2	200	0,978	97,5	89,1	2,2
Ortalama	-	0,978	97,2	89,8	2,1	-	0,977	97,5	89,1	2,3

β: regresyon katsayısı; **OR:** odds oranı, **SP-D:** sürfaktan protein D, **ROC:** alıcı işletim karakteristiği; **EAA:** eğri altında kalan alan; **MAP:** mean arterial pressure **(**ortalama arter basıncı).

Hastaların serum SP-D seviyeleri, BTİY, BTİH ve CHARISMA skoru sonuçları; hastalık progresyonu, ARDS şiddeti ve hastane içi mortalite açısından değerli olan diğer parametrelerle karşılaştırılmıştır.

Öncelikle COVID-19 'lu hastalar(n=50); basit COVID ve ARDS gelişmiş COVID hastaları olarak iki gruba ayrılmıştır. ARDS gelişen hasta grubunun yaş ortalaması basit COVID grubundan anlamlı olarak daha yüksektir. Cinsiyet oranları ve ateş düzeyi açısından gruplar arası anlamlı fark gözlenmezken; diğer vital parametreler ile radyolojik ve klinik pnömoni şiddet skorlarının tümü gruplar arası anlamlı farklılık göstermiştir. Hem BT'deki infiltrasyon hacmi hem de yüzdesi, serum SP-D seviyeleri ve CHARISMA skoru sonuçları açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir. (Tablo 6)

Tablo 6. COVID progresyonuna göre hastaların karşılaştırılması

COVID Progresyonuna Göre Hasta Grupları (n=50)				
Parametreler		**Basit COVID (n=19)**	**ARDS Gelişmiş COVID (n=31)**	**p**
Yaş (yıl)		49,9 ± 12,4	68,1 ± 13,2	**<0,001$^{\alpha}$**
Cinsiyet	**Kadın**	9 (47,4)	11 (35,5)	0,405*
	Erkek	10 (52,6)	20 (64,5)	
Ateş (°C)		37,9 ± 0,4	37,7 ± 0,6	0,077$^{\alpha}$
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)		89,3 ± 8,9	69,9 ± 6,2	**<0,001$^{\alpha}$**
Solunum Hızı (/dk)		20,3 ± 5,3	36,4 ± 5,0	**<0,001$^{\alpha}$**
Kalp Hızı (/dk)		92,8 ± 8,9	119,7 ± 9,4	**<0,001$^{\alpha}$**
SaO_2 (%)		92,2 ± 1,9	83,4 ± 6,4	**<0,001$^{\alpha}$**
PSI		78,9 ± 27,2	169,7 ± 47,2	**0,001$^{\alpha}$**
CURB-65		0,0 (0,0-1,0)	4,0 (3,0-5,0)	**0,001$^{\beta}$**
CORB		0,0 (0,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	**0,001$^{\beta}$**
CRB-65		0,0 (0,0-0,0)	3,0 (2,0-4,0)	**0,001$^{\beta}$**
qSOFA		0,0 (0,0-1,0)	3,0 (2,0-3,0)	**0,001$^{\beta}$**
SCAP		5,0 (5,0-10,0)	38,0 (27,5-44,5)	**0,001$^{\beta}$**
SMART-COP		3,0 (3,0-5,0)	8,0 (6,5-10,0)	**0,001$^{\beta}$**
REA-ICU		5,0 (4,0-6,0)	9,0 (7,0-10,5)	**0,001$^{\beta}$**
NEWS2		3,0 (2,5-4,5)	12,0 (9,0-13,0)	**0,001$^{\beta}$**
A-DROP		1,0 (0,0-1,0)	3,0 (2,0-4,0)	**0,001$^{\beta}$**
CC-TS		9,1 ± 3,6	15,6 ± 3,4	**0,001$^{\alpha}$**
TSS		6,0 ± 2,58	13,0 ± 3,23	**0,001$^{\alpha}$**
CT-SS		10,8 ± 4,4	24,8 ± 6,1	**0,001$^{\alpha}$**
Brixia		5,6 ± 2,7	11,7 ± 2,8	**0,001$^{\alpha}$**
RALE		2,0 (2,0-3,0)	5,0 (4,0-6,0)	**0,001$^{\beta}$**
SP-D (ng/mL)		16,4 ± 3,0	25,8 ± 4,9	**0,001$^{\alpha}$**
BTİH (cm^3)		555,8 (504,3-617,3)	876,2 (749,4-973,5)	**0,001$^{\beta}$**
BTİY (%)		18,47 ± 6,79	30,83 ± 11,54	**0,001$^{\alpha}$**
CHARISMA Skoru		0,3 ± 0,1	4,8 ± 2,9	**<0,001$^{\alpha}$**

$^{\alpha}$bağımsız örneklem t-testi; $^{\beta}$Mann-Whitney U testi; *****ki-kare testi; **BTİY:** bilgisayarlı tomografide infiltrasyon yüzdesi**; BTİH:** bilgisayarlı tomografide infiltrasyon hacmi; **TSS:** toplam şiddet skoru; **CT-SS:** bilgisayarlı tomografi şiddet skoru; **CC-TS:** toraks bilgisayarlı tomografi skoru; **NEWS2:** Ulusal Erken Uyarı Skoru 2; **PSI:** Pnömoni Şiddet İndeksi; **qSOFA:** hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi; **SCAP:** Şiddetli Toplum Kökenli Pnömoni Skoru; **REA-ICU:** Yoğun Bakım Ünitesine Erken Kabulün Risk Sınıflandırması; **RALE:** Akciğer Ödeminin Radyografik Değerlendirmesi; **Not:** Tablodaki veriler uygunluğuna göre ortalama±standart sapma, n(%) veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

ARDS gelişen COVID hastaları (n=31) şiddetine göre hafif ve orta/ağır olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Orta/ağır ARDS grubunda yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksektir. Cinsiyet oranları, ateş düzeyi ve BT'deki infiltrasyon yüzdesi; gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Diğer vital parametreler, radyolojik ve klinik pnömoni şiddet skor sonuçları, Serum SP-D düzeyi, BT'deki infiltrasyon hacmi ve CHARISMA skoru sonuçları; gruplar arasında anlamlı fark göstermiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. Şiddetine göre ARDS 'li COVID hastalarının karşılaştırılması

Şiddetine Göre ARDS 'li Hasta Grupları (n=31)				
Parametreler		**Hafif ARDS (n=17)**	**Orta/Ağır ARDS (n=14)**	**p**
Yaş (yıl)		61,9 ± 14,4	75,6 ± 5,8	**0,002$^{\alpha}$**
Cinsiyet	**Kadın**	6 (35,3)	5 (35,7)	0,981*
	Erkek	11 (64,7)	9 (64,3)	
Ateş (°C)		37,6 ± 0,7	37,8 ± 0,6	0,422$^{\alpha}$
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)		73,9 ± 2,7	65,1 ± 5,9	**<0,001$^{\alpha}$**
Solunum Hızı (/dk)		32,9 ± 3,7	40,6 ± 2,6	**<0,001$^{\alpha}$**
Kalp Hızı (/dk)		113,2 ± 4,7	127,6 ± 7,4	**<0,001$^{\alpha}$**
SaO_2 (%)		87,4 ± 3,5	78,4 ± 5,6	**<0,001$^{\alpha}$**
PSI		136,0 ± 32,8	210,6 ± 22,9	**0,001$^{\alpha}$**
CURB-65		3,0 (2,0-3,0)	5,0 (5,0-5,0)	**0,001$^{\beta}$**
CORB		2,0 (2,0-3,0)	4,0 (4,0-4,0)	**0,001$^{\beta}$**
CRB-65		2,0 (1,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	**0,001$^{\beta}$**
qSOFA		2,0 (2,0-3,0)	3,0 (3,0-3,0)	**0,036$^{\beta}$**
SCAP		30,1 ± 10,2	47,5 ± 8,2	**0,001$^{\alpha}$**
SMART-COP		7,0 (6,0-7,0)	10,5 (8,0-11,0)	**0,001$^{\beta}$**
REA-ICU		7,1 ± 1,9	10,7 ± 1,6	**0,001$^{\alpha}$**
NEWS2		9,0 (8,0-12,0)	13,0 (12,0-14,0)	**0,001$^{\beta}$**
A-DROP		2,0 (2,0-2,0)	4,0 (4,0-5,0)	**0,001$^{\beta}$**
CC-TS		13,8 ± 3,1	17,7 ± 2,4	**0,001$^{\alpha}$**
TSS		11,1 ± 2,6	15,4 ± 2,2	**0,001$^{\alpha}$**
CT-SS		20,9 ± 4,6	29,6 ± 3,8	**0,001$^{\alpha}$**
Brixia		10,2 ± 2,5	13,5 ± 1,9	**0,001$^{\alpha}$**
RALE		4,0 (3,0-4,0)	6,0 (5,0-7,0)	**0,001$^{\beta}$**
SP-D (ng/mL)		22,3 ± 2,5	29,9 ± 3,7	**0,001$^{\alpha}$**
BTİH (cm^3)		768,9 (669,1-875,2)	977,4 (947,9-1186,7)	**0,001$^{\beta}$**
BTİY (%)		27,9 ± 11,4	34,3 ± 11,1	0,129$^{\alpha}$
CHARISMA Skoru		2,7 ± 1,9	7,3 ± 1,2	**<0,001$^{\alpha}$**

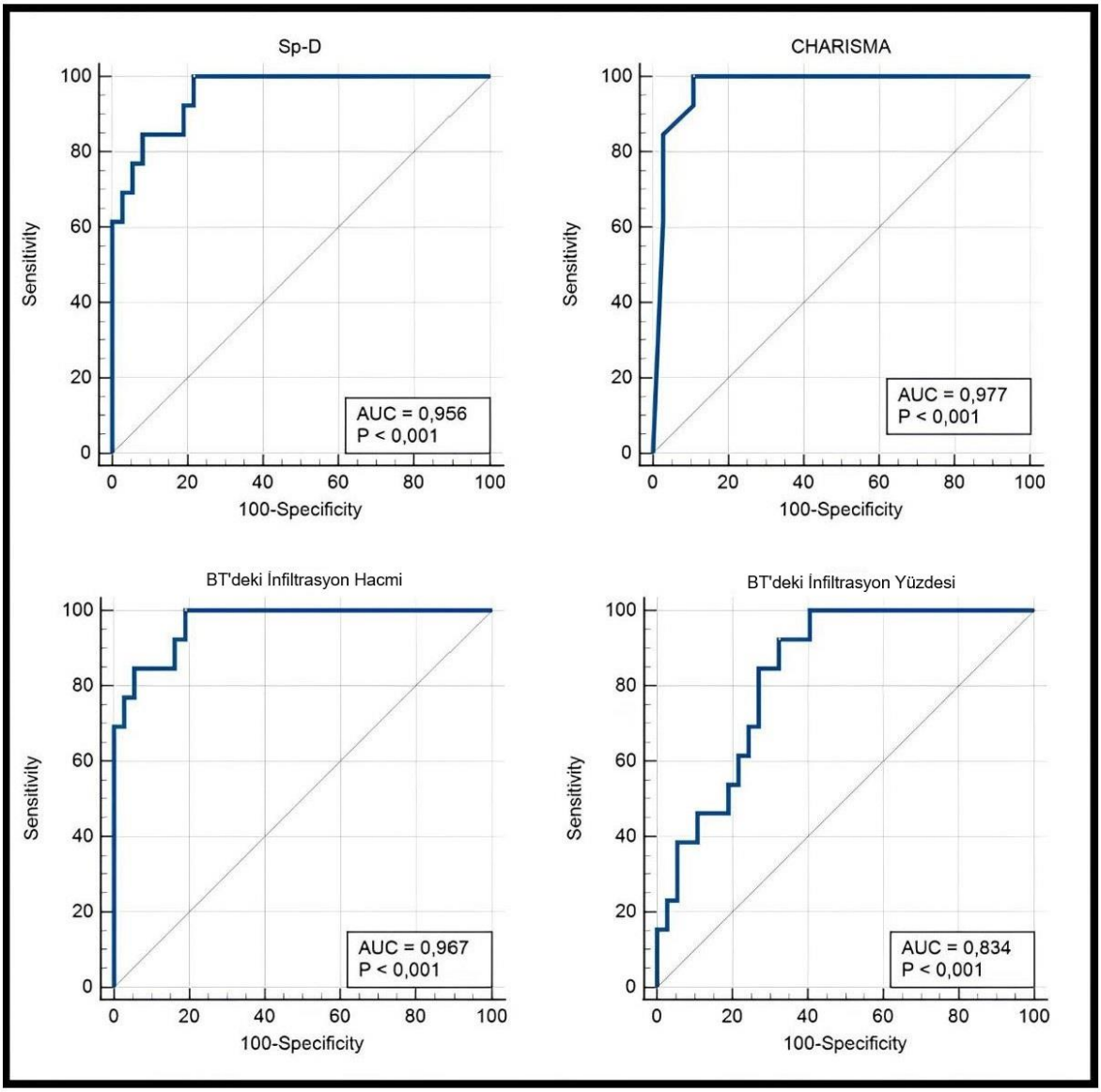
$^{\alpha}$bağımsız örneklem t-testi; $^{\beta}$Mann-Whitney U testi; *****ki-kare testi; **BTİY:** bilgisayarlı tomografide infiltrasyon yüzdesi**; BTİH:** bilgisayarlı tomografide infiltrasyon hacmi; **TSS:** toplam şiddet skoru; **CT-SS:** bilgisayarlı tomografi şiddet skoru; **CC-TS:** toraks bilgisayarlı tomografi skoru; **NEWS2:** Ulusal Erken Uyarı Skoru 2; **PSI:** Pnömoni Şiddet İndeksi; **qSOFA:** hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi; **SCAP:** Şiddetli Toplum Kökenli Pnömoni Skoru; **REA-ICU:** Yoğun Bakım Ünitesine Erken Kabulün Risk Sınıflandırması; **RALE:** Akciğer Ödeminin Radyografik Değerlendirmesi; **Not:** Tablodaki veriler uygunluğuna göre ortalama±standart sapma, n(%) veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

COVID hastaları(n=50); hastane içi mortalite ile sonuçlananlar ve sağ kalanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Ölen hastaların yaş ortalaması sağ kalanlara göre anlamlı olarak yüksektir. Cinsiyet oranı ve ateş düzeyi açısından gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir. Diğer vital parametreler, klinik ve radyolojik pnömoni şiddet skor sonuçları, BT'deki infiltrason hacimleri ve yüzdeleri, serum SP-D seviyeleri ve CHARISMA skoru sonuçları; gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Mortalite Durumuna Göre COVID Hastalarının Karşılaştırılması

Mortalite Durumuna Göre COVID Hastalarının Karşılaştırılması (n=50)				
Parametreler		**Sağ Kalan (n=37)**	**Ölen (n=13)**	**p**
Yaş (yıl)		56,7 ± 15,2	74,0 ± 7,6	**<0,001$^{\alpha}$**
Cinsiyet	**Kadın**	15 (40,5)	5 (38,5)	0,895*
	Erkek	22 (59,5)	8 (61,5)	
Ateş (°C)		37,8 ± 0,6	37,9 ± 0,5	0,471$^{\alpha}$
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)		81,6 ± 10,6	65,2 ± 5,3	**<0,001$^{\alpha}$**
Solunum Hızı (/dk)		26,7 ± 8,2	40,4 ± 3,1	**<0,001$^{\alpha}$**
Kalp Hızı (/dk)		103,0 ± 12,9	127,9 ± 7,6	**<0,001$^{\alpha}$**
SaO_2 (%)		89,7 ± 3,9	78,3 ± 5,9	**<0,001$^{\alpha}$**
PSI		111,3 ± 48,3	203,2 ± 31,3	**0,001$^{\alpha}$**
CURB-65		1,0 (0,0-3,0)	5,0 (5,0-5,0)	**0,001$^{\beta}$**
CORB		1,0 (0,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	**0,001$^{\beta}$**
CRB-65		0,0 (0,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	**0,001$^{\beta}$**
qSOFA		1,0 (0,0-2,0)	3,0 (3,0-3,0)	**0,001$^{\beta}$**
SCAP		18,0 (5,0-30,0)	43,0 (41,0-54,0)	**0,001$^{\beta}$**
SMART-COP		5,0 (3,0-7,0)	10,0 (8,0-11,0)	**0,001$^{\beta}$**
REA-ICU		6,0 (4,0-7,0)	10,0 (9,0-11,0)	**0,001$^{\beta}$**
NEWS2		6,4 ± 3,8	13,1 ± 1,4	**0,001$^{\alpha}$**
A-DROP		1,0 (1,0-2,0)	4,0 (4,0-4,0)	**0,001$^{\beta}$**
CC-TS		11,9 ± 4,6	16,6 ± 2,8	**0,001$^{\alpha}$**
TSS		8,9 ± 4,2	14,2 ± 2,9	**0,001$^{\alpha}$**
CT-SS		16,8 ± 7,9	27,2 ± 5,9	**0,001$^{\alpha}$**
Brixia		8,2 ± 3,8	12,5 ± 2,8	**0,001$^{\alpha}$**
RALE		3,0 (2,0-4,0)	6,0 (5,0-7,0)	**0,001$^{\beta}$**
SP-D (ng/mL)		19,5 ± 4,3	30,1 ± 3,9	**0,001$^{\alpha}$**
BTİH (cm^3)		672,0 ± 147,9	1075,9 ± 211,1	**0,001$^{\alpha}$**
BTİY (%)		19,4 (15,2-28,3)	34,3 (28,3-40,5)	**0,001$^{\beta}$**
CHARISMA Skoru		1,7 ± 0,9	7,4 ± 1,1	**<0,001$^{\alpha}$**

$^{\alpha}$bağımsız örneklem t-testi; $^{\beta}$Mann-Whitney U testi; *****ki-kare testi; **BTİY:** bilgisayarlı tomografide infiltrasyon yüzdesi**; BTİH:** bilgisayarlı tomografide infiltrasyon hacmi; **TSS:** toplam şiddet skoru; **CT-SS:** bilgisayarlı tomografi şiddet skoru; **CC-TS:** toraks bilgisayarlı tomografi skoru; **NEWS2:** Ulusal Erken Uyarı Skoru 2; **PSI:** Pnömoni Şiddet İndeksi; **qSOFA:** hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi; **SCAP:** Şiddetli Toplum Kökenli Pnömoni Skoru; **REA-ICU:** Yoğun Bakım Ünitesine Erken Kabulün Risk Sınıflandırması; **RALE:** Akciğer Ödeminin Radyografik Değerlendirmesi; **Not:** Tablodaki veriler uygunluğuna göre ortalama±standart sapma, n(%) veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.



Şekil 6. Mortalite tahmini için SP-D, BTİY, BTİH ve CHARISMA skorunun ROC eğrileri

Hastane içi mortalite riski açısından serum SP-D düzeyi, IVCT, IPCT, CHARISMA skoru ve diğer pnömoni şiddeti skorlarının prediktif değerlerini karşılaştırmak için ROC analizi kullanılmıştır.(Şekil 6) Tüm parametrelerin ideal kestirim değerleri ve bu değerlere göre belirlenen EAA, duyarlılık-özgüllük, negatif-pozitif kestirim değerleri ve olabilirlik oranları Tablo 9'da gösterilmiştir. CHARISMA skoru, 0,977 EAA ile hastane içi mortalite riski için en yüksek prediktif değere sahip parametre olmuştur. Ayrıca bu ölçeğe göre 4'ten büyük puan almak; %100 duyarlılık ve %89,2 özgüllük ile hastane içi mortalite riskini öngörmektedir.

Tablo 9. Mortalite riski için prognostik değeri olan parametrelerin ROC analizleri

Prognostik Değerlerin Sıralaması	EAA*	95%GA	Kestirim Değeri	SEN (%)	SPE (%)	PPD (%)	NPD (%)	+LR	-LR
CHARISMA	0,977	0,881-0,998	4	100	89,2	76,5	100	9,3	0,0
BTİH (cm^3)	0,967	0,873-0,997	802,66	100	81,1	65,0	100	5,3	0,0
SMART-COP	0,956	0,858-0,994	7	92,3	89,2	75,0	97,1	8,5	0,1
SP-D (ng/dL)	0,956	0,858-0,994	25,69	84,6	91,9	78,6	94,4	10,4	0,2
NEWS2	0,942	0,837-0,988	9	100	81,1	65,0	100	5,3	0,0
SCAP	0,939	0,833-0,987	33	100	83,8	68,4	100	6,2	0,0
CURB-65	0,937	0,830-0,986	3	92,3	86,5	70,6	97,0	6,8	0,1
CORB	0,935	0,827-0,985	2	100	78,4	61,9	100	4,6	0,0
PSI	0,930	0,821-0,983	174	92,3	89,2	75,0	97,1	8,5	0,1
CRB-65	0,930	0,821-0,983	2	92,3	83,8	66,7	96,9	5,7	0,1
BNP (pg/mL)	0,916	0,802-0,976	134	76,9	89,2	71,4	91,7	7,1	0,3
A-DROP	0,914	0,799-0,974	2	92,3	86,5	70,6	97,0	6,8	0,1
qSOFA	0,914	0,799-0,974	2	92,3	86,5	70,6	97,0	6,8	0,1
REA-ICU	0,877	0,754-0,953	7	100	78,4	61,9	100	4,6	0,0
RALE	0,864	0,737-0,944	4	76,9	81,1	58,8	90,9	4,1	0,3
CT-SS	0,846	0,716-0,933	23	84,6	75,7	55,0	93,3	3,5	0,2
TSS	0,843	0,712-0,930	12	76,9	70,3	47,6	89,7	2,6	0,3
BTİY (%)	0,834	0,701-0,927	23,34	92,3	67,6	50,0	96,2	2,9	0,1
Troponin (ng/L)	0,814	0,679-0,910	80	84,6	67,6	47,8	92,6	2,6	0,2
BRIXIA	0,813	0,677-0,909	11	69,2	81,1	56,3	88,2	3,7	0,4
CC-TS	0,801	0,664-0,901	13	92,3	59,5	44,4	95,7	2,3	0,1
Laktat (mg/dl)	0,762	0,620-0,871	17	84,6	62,2	44,0	92,0	2,2	0,3

*****ROC analizi; **EAA:** eğri altında kalan alan; **95% GA:** 95% güven aralığı; **SEN**: sensitivite; **SPE**: spesivite; **PPD**: pozitif prediktif değer; **NPV**: negatif prediktif değer; **LR:** likelihood ratio(olabilirlik oranı).

Radyolojik Ölçüm Karşılaştırmaları

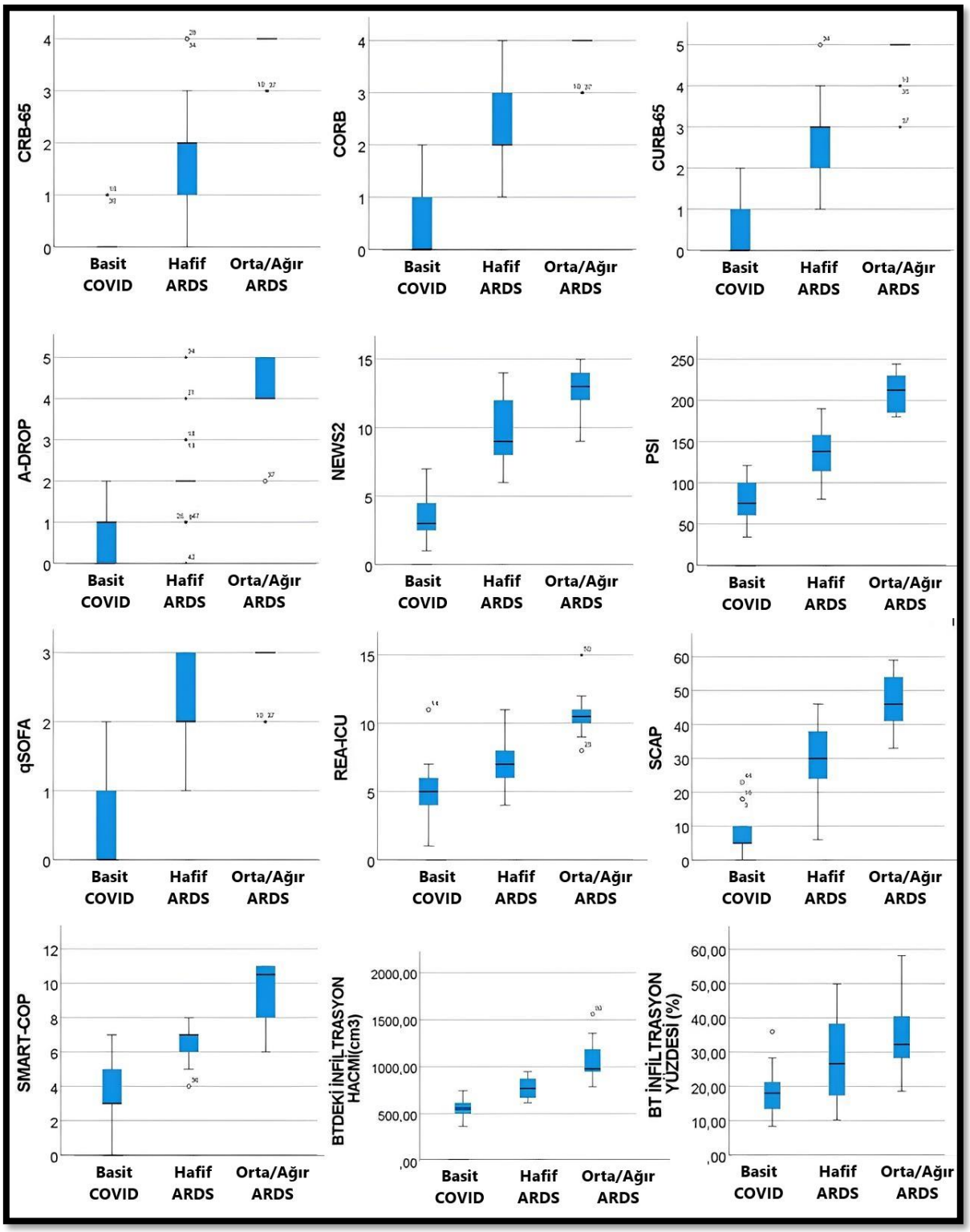
COVID-19 hastalarında üç deneyimli hekim tarafından ayrı ayrı hesaplanan radyolojik şiddet skorları ve kantitatif lezyon hacmi ölçümleri karşılaştırılmıştır. Uygulayıcıların ulaştığı sonuçların ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. Değerlendiren hekimlere göre BT ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Radyolojik Ölçümler (ort ± SS)		1. Hekim	2. Hekim	3. Hekim	p*
Radyografi Ölçümleri	**RALE**	4,2 ± 2,8	4,5 ± 2,5	4,0 ± 3,0	0,421
	Brixia	9,2 ± 3,5	9,1 ± 4,1	9,6 ± 3,9	0,276
Toraks BT Ölçümleri	**CC-TS**	12,8 ± 4,2	12,9 ± 3,9	13,5 ± 4,3	0,175
	CT-SS	19,9 ± 8,1	19,3 ± 7,7	19,8 ± 6,3	0,105
	TSS	10,1 ± 4,3	10,4 ± 3,7	10,4 ± 2,9	0,217
	BTİH (cm^3)	723,2 ± 232,1	801,4 ± 189,4	762,1 ± 149,3	0,916
	BTİY (%)	24,8 ± 10,3	27,2 ± 9,9	26,0 ± 12,1	0,803

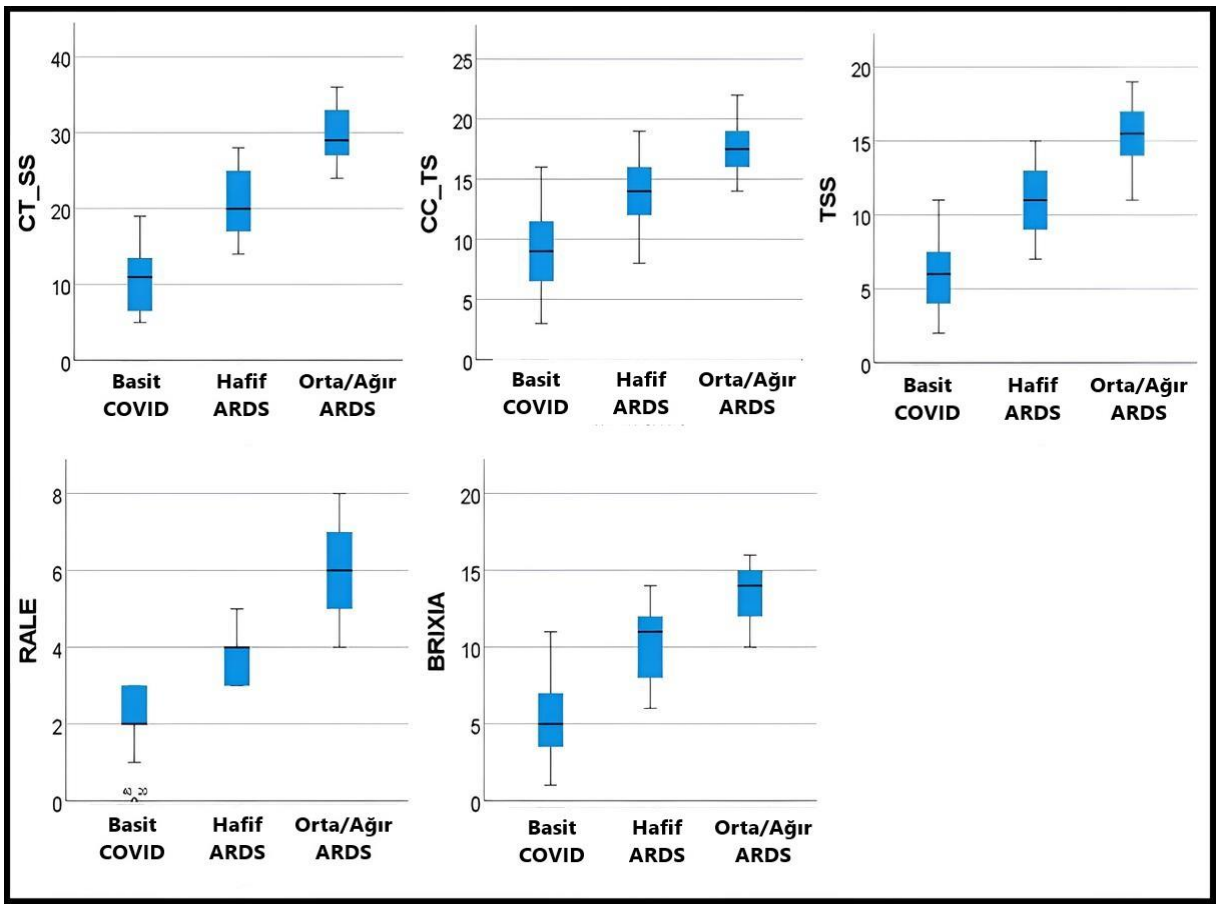
*ANOVA testi, **BTİY:** bilgisayarlı tomografide infiltrasyon yüzdesi**; BTİH:** bilgisayarlı tomografide infiltrasyon hacmi; **TSS:** toplam şiddet skoru; **CT-SS:** bilgisayarlı tomografi şiddet skoru; **CC-TS:** toraks bilgisayarlı tomografi skoru; **RALE:** Akciğer Ödeminin Radyografik Değerlendirmesi.

Klinik şiddet skorlamaları ve BT hacim ölçüm sonuçları hastalık şiddetiyle orantılı olacak şekilde artış göstermektedir. Box-plot grafikleri Şekil 7'de verilmiştir.



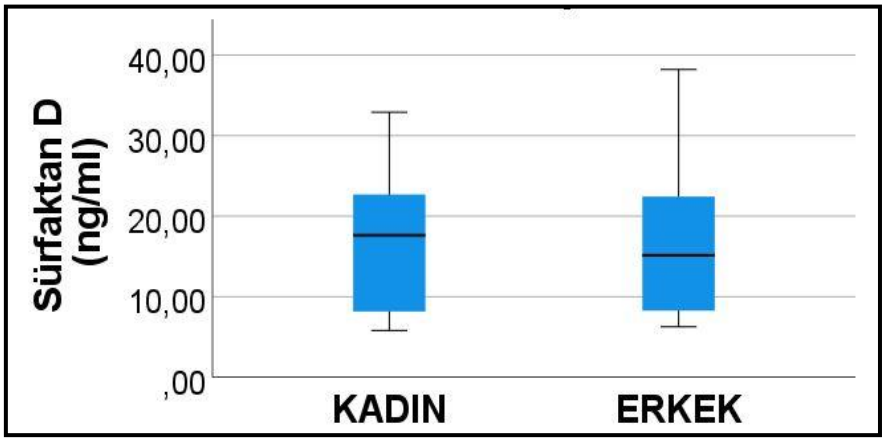
Şekil 7. Klinik pnömoni şiddet skorları ve kantitatif BT hacim ölçümlerinin bot-plox grafikleri

Radyolojik pnömoni şiddet skorları da hastalık şiddetiyle doğrudan ilişkili sonuçlar vermiştir. Oluşturulan box-plot grafikleri Şekil 8'de verilmiştir.



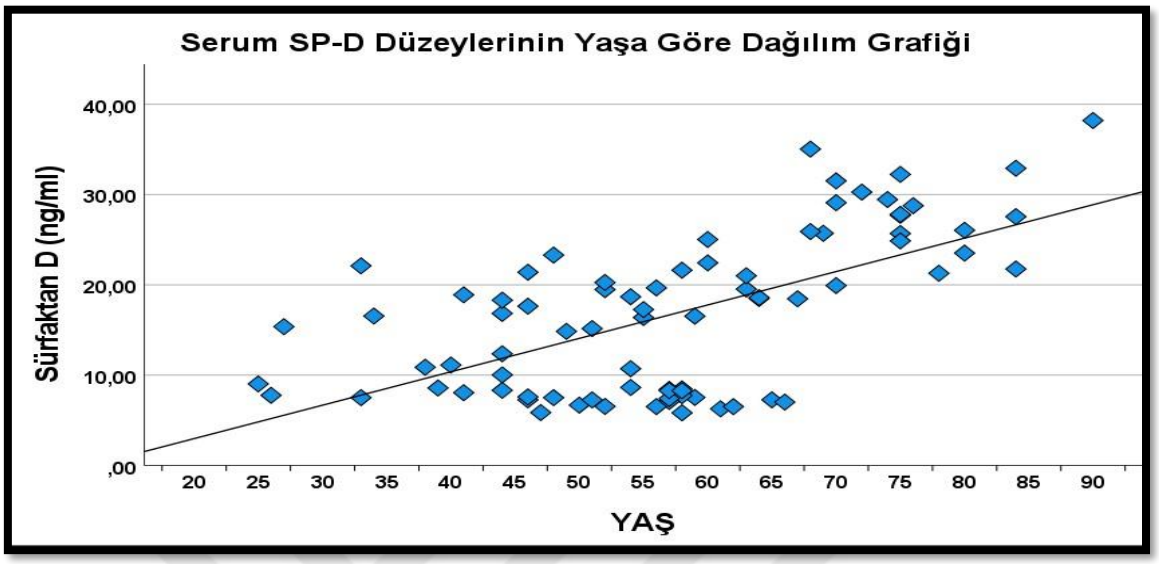
Şekil 8. Radyolojik pnömoni şiddet skorlarının bot-plox grafikleri

Cinsiyet grupları arasında ortalama serum SP-D düzeyleri açısından anlamlı bir fark izlenmedi. Box-plot grafikleri Şekil 9'da gösterilmiştir.



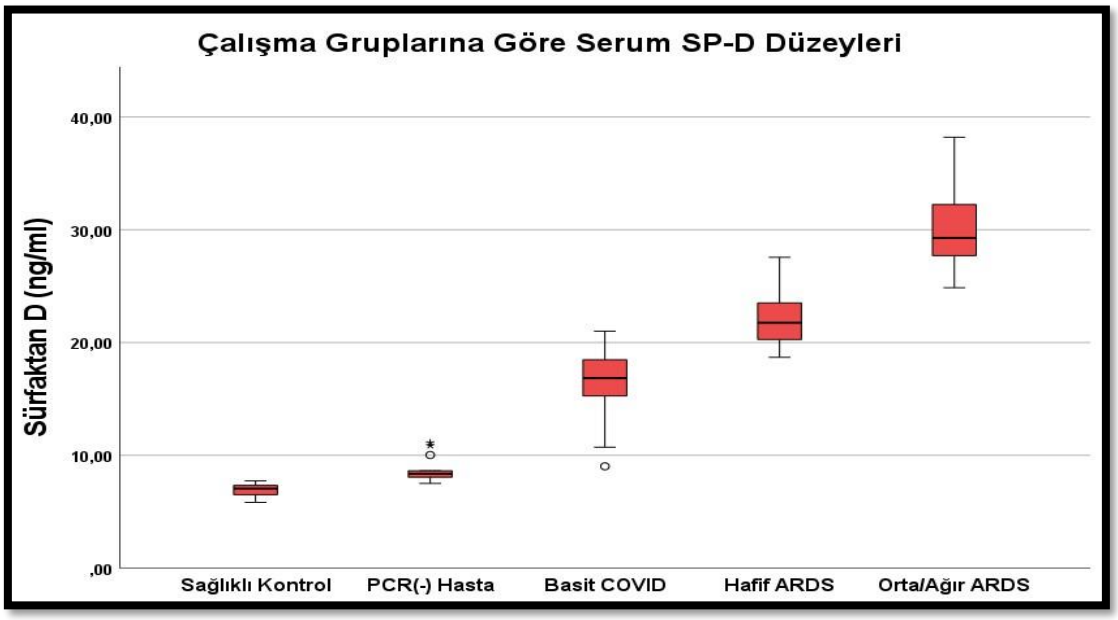
Şekil 9. Cinsiyet grupları ile serum SP-D düzeylerinin ilişkisi

Serum SP-D düzeyleri ile yaşın orta düzeyde aynı yönlü bir korelasyonu belirlenmiştir. Serum SP-D düzeylerinin yaşa bağlı dağılım grafiği Şekil 10 ’da verilmiştir.



Şekil 10. Serum SP-D düzeylerinin yaşa göre dağılım grafiği

Serum SP-D düzeyleri hastalık şiddetiyle orantılı bir şekilde yükseliş göstermiştir. Şekil 11 ‘de çalışma gruplarının SP-D düzeyleri box-plot grafiği olarak sunulmaktadır.



Şekil 11. Çalışma gruplarındaki serum SP-D düzeylerinin box-plot grafikleri

TARTIŞMA

COVID-19 hastalığı Aralık 2019' dan beri dünya halk sağlığı için önemli bir tehdit olmuş ve pandemi olarak ilan edilmiştir. Hastalığın bu etki süresinde birçok kişi hayatını kaybetmiş ya da hastalık sebepli sekellere maruz kalmıştır. Bir tür toplum kaynaklı pnömoni de sayılabilecek bu hastalığa yaklaşımın; tanı, gözlem ve tedavi aşamalarında önemli bir seviyeye gelinmiştir. Bu sürecin en önemli unsuru şüphesiz virüs genomunun tespitine dayalı RT-PCR testinin uygulamaya koyulmasıdır. COVID-19 için kesin tanı kavramı bu sayede ortaya net olarak çıkarılmıştır (1,2,17). RT-PCR testinin özgüllüğü birçok çalışmada %100 olarak görülmüş ve kabul edilmiş iken duyarlılığı %83 seviyelerinde kalmaktadır (145). Bu duyarlılık seviyesinin açıklaması testin son derece yüksek özen, sterilizasyon, tecrübe ve hasta uyumu gerektirmesidir. Ayrıca dünya koşulları düşünüldüğünde RT-PCR testinin uygulanabilir olduğu merkezlerin sayısı gerek lojistik gerek de ekonomik koşullar sebepli kısıtlanmıştır. Testin kısıtlılığı sebebiyle literatürde alternatifler aranmış ve aranmaktadır. Bu alternatiflerin başında toraks bilgisayarlı tomografisi, akciğer grafisi ve laboratuvar parametreleri gelmektedir. Bu değerlendirmelerin duyarlılık ve özgüllüğü sık sık tartışılsa da RT-PCR yapılamayan merkezlerde tanısal yaklaşım veya hastalığın mortalite riskini/ şiddetini tahmini için hayat kurtarıcı olmuşlardır (91,121-138).

Çalışmamızda tam da bu nokta üzerine odaklanıp; COVID-19 ve türevi klinik tabloların tanı, tedavi takibi, mortalite risk değerlendirmesi için alternatif olma adayı serum sürfaktan protein D (SP-D) düzeylerini değerlendirdik. SP-D, akciğer alveol yüzeyinde bulunan sürfaktan proteinlerden hidrofilik ve konak savunmasında ağırlıklı olarak görev alan bir kollektindir. Akciğerdeki hasar ile birlikte bozulan alveolokapiller bariyerden kana geçişi hızlanır. Böylece kanda SP-D seviyeleri tespit edilebilir ve bu seviyeler akciğer hasar düzeyini gösterebilir. Literatürde bu noktaya odaklanan çalışmalar mevcuttur fakat hem klinik/radyolojik/laboratuvar şiddet parametreleriyle kapsamlı değerlendirilmemiş hem de doğrudan akciğer hasarını organik olarak gösteren "lezyonun BT 'deki 3 boyutlu hacim ölçümü" ile kıyaslanmamıştır. Çalışmamızda bu iki noktaya özellikle odaklanılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde mevcut kullanımda olan tanısal tetkikler ve klinik-radyolojik-laboratuvar skorlamalara karşı SP-D 'nin birçok üstünlüğünün olduğu; hastalığın tanı, prognoz tahmini, şiddet tespiti, YBÜ ihtiyacı ve mortalite riskinin belirlenmesinde kullanılabileceği sonuçlarına varılmıştır (3-15,18,19,21, 146).

Kandaki SP-D düzeyi, özellikle akciğer hasarı nedeniyle bozulan alveolokapiller membrandan sızıntıya bağlı olarak tespit edildiğinde, akciğer hasarına işaret edebilir. Salvioni ve arkadaşları (143) ile Saito ve arkadaşları (147) COVID-19 hastalarının COVID-19 olmayan hastalara göre daha yüksek serum SP-D seviyelerine sahip olduğunu bulmuştur. Çalışmamızda, serum SP-D düzeyleri RTI (semptomatik hastalar) grubunda kontrol (sağlıklı gönüllüler) grubuna göre daha yüksekti. Ayrıca, PCR(+) RTI hastalarında PCR(-) hastalara göre daha yüksek serum SP-D seviyeleri tespit edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, serum SP-D düzeylerinin COVID-19 pnömonisinin neden olduğu akciğer hasarını değerlendirmek için bir kılavuz görevi görebileceğini düşünüyoruz.

COVID-19 pnömonisi, yoğun akciğer hasarından dolayı ARDS'ye ilerleyebilir. Önceki çalışmalar, serum SP-D düzeylerinin COVID-19'a bağlı akciğer hasarının varlığını gösterdiğini ve bu hasarın ciddiyeti ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Saito ve arkadaşları(147) basit COVID-19'lu hastalarda ortalama serum SP-D düzeyinin 61,9 ng/mL, ağır COVID-19'lu ve ARDS'li hastalarda ise 237 ng/mL'ye kadar çıkabildiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada, ARDS'li hastalar hafif, orta ve ağır ARDS olmak üzere üç gruba ayrılmış ve ortalama SP-D düzeyleri sırasıyla 29,87 ng/mL, 32,67 ng/mL ve 55,04 ng/mL olarak bulunmuştur. Bu çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamız da serum SP-D düzeylerinin ARDS'nin şiddetiyle birlikte anlamlı şekilde arttığını göstermiştir. Bu verilere dayanarak, artmış serum SP-D düzeylerinin COVID-19 pnömonisi olan hastalarda ARDS'nin şiddetini değerlendirmek için etkili bir biyobelirteç

olabileceğine ve bu alanda daha geniş vaka serileri içeren daha kapsamlı çalışmalarla desteklenebileceğine inanıyoruz.

Ölüm riskini tahmin etmek, COVID-19 hastalarının başarılı yönetimi için önemlidir. Agustama ve arkadaşları (148) hayatta kalan kişilerde ortalama serum SP-D düzeyinin 38,92 ng/mL, ölen kişilerde ise 39,70 ng/mL olduğunu ve iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Öte yandan, Salvioni ve arkadaşları (143) hayatta kalan hastalarda 173,8-220,3 ng/mL ve ölenlerde 417,9-661,5 ng/mL aralığında bir değer bildirmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu belirtmiştir. Bu bulgular, ölen hastalarda serum SP-D düzeylerinin hayatta kalanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olması nedeniyle (sırasıyla 30,1±3,9 ile 19,5±4,3) ng/mL) bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bu bulgular, serum SP-D düzeylerinin hastane içi erken mortalite riskinin bir belirleyicisi olabileceğini fakat daha kesin sonuçlar için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda SP-D 'nin, PCR(+) olan hastalar ile PCR(-) olan hastaları ayırt ediciliği değerlendirildi. %95 güven aralığında, kestirim değeri 11,12 ng/mL olarak kabul edildiğinde testin duyarlılığı %96, özgüllüğü %100 olarak görülmüştür. Eğri altında kalan alanı ise 0,997 olarak izlendi. Saito ve arkadaşlarının (147) çalışmasında bu değer 48,5 ng/mL olarak verilmiş AUC değeri ise 0,831 olarak hesaplanmıştır. Salvioni ve arkadaşlarının (143) çalışmasında ise sağlıklı kontrol - COVID-19 hasta gruplarının ayrımında 144,6 – 206,2 ng/mL seviyeleri arasında en iyi kestirim değerinin olduğu raporlanmıştır. Bu farklılıklar; hastaların demografik özelliklerinden, kullanılan kit özelliklerinden, numunelerin hastalığın kaçıncı gününde alındığından ve en önemlisi komorbid hastalık olmasından etkileniyor olabilir. Önemli bir ayrıntı olarak; bizim çalışmamızda SP-D seviyesinin etkilendiği faktörleri minimuma indirmek amacıyla komorbid hastalığı olanlar çalışma dışında tutulmuştur. Bu durum serum SP-D seviyelerinin kestirim değerinin diğer çalışmalara göre daha düşük çıkmasına sebep olmuş olabilir.

Literatürde radyolojik pnömoni şiddet ölçekleri olarak kullanılan BT şiddet skoru (CT-SS), toraks BT skoru (CC-TS), toplam şiddet skoru (TSS) ve akciğer ödeminin radyografik değerlendirmesi (RALE) skoru Wasilewski ve arkadaşları (14) tarafından, Brixia skoru ise Setiawati ve arkadaşları (149) tarafından incelenmiştir. Bu çalışmalarda bahsi geçen skorların COVID-19'un şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sonuçlarımız, bu skorlarla ilgili olarak literatürde bildirilenlerle uyumlu niteliktedir. Ayrıca çalışmamızda; hekim deneyimine bağlı olan bu skorlama tekniklerine ek olarak bilgisayar tabanlı lezyon/infiltrasyon hacmi ölçümü ile elde edilen BT'de infiltrasyon hacmi (BTİH) ve BT'de infiltrasyon yüzdesi (BTİY)

hesaplamaları kullanılmıştır. Normal akciğer parankimi ile pnömoni infiltrasyon alanı arasındaki kontrast farkına dayanan BTİH ve BTİY ölçüm teknikleri, bilgisayar ve yazılım tabanlı hacim ölçümleridir. Çalışmamızda bu ölçümler hastalık şiddeti ile de ilişkili bulunmuştur. Özellikle BTİH, hastane içi mortalite riskini öngörmede diğer tüm radyolojik şiddet ölçeklerinden daha iyiydi. Bu yöntemin, değerlendiricinin deneyiminden en az düzeyde etkilenmesi, kullanımının basit olması, kolay erişilebilir olması, non-invaziv olması, dijital olarak ve mükerrer ölçülüp kaydedilebilir olması nedeniyle literatüre katkı sağlayacağına inanıyoruz.

Çalışmamızdaki önemli bir bulgu, serum SP-D düzeylerinin BTİH ve BTİY ile korele olmasıydı; bu da serum SP-D düzeylerinin hasarlı veya enfekte pulmoner dokunun hacmiyle doğrudan ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Buradan güç alarak çalışmamızda, hastane içi mortaliteyi öngörmede önemli olan vital bulguların yanı sıra regresyon modeli için daha uygun olan hem serum SP-D düzeylerini hem de infiltrasyon hacim değerlerini dahil ederek yeni bir klinik şiddet ölçeği olan CHARISMA skorunu geliştirdik. Çalışmamızda oluşturulan CHARISMA skoru; laboratuvar, klinik ve radyolojik şiddet ölçütlerinin tamamını içermektedir. Bu açıdan, mevcut diğer skorlama sistemlerinden açıkça üstündür. Yeni bir skala oluşturma motivasyonumuz, sadece klinik değerlendirmeyi içeren diğer skorların aksine, hem akciğer hasarı için biyokimyasal bir belirteç hem de hasarlı doku miktarını doğrudan ölçen, niceliksel ve pratik bir şekilde hesaplanan radyolojik bir değişken içermesidir.

Literatürde COVID-19 pnömonisinin prognozunu değerlendirmek için; pnömoni ciddiyet indeksi (PSI), CURB-65 (konfüzyon, üremi, solunum hızı, kan basıncı, yaş ≥ 65), CORB (konfüzyon, oksijenasyon, solunum hızı ve kan basıncı), CRB-65 (konfüzyon; solunum hızı ≥ 30/dk; kan basıncı ≤ 90/60 mmHg; yaş ≥ 65), hızlı sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi (qSOFA), toplum kökenli pnömoni ciddiyeti (SCAP), SMART-COP (sistolik kan basıncı, multilobar infiltratlar, albümin, solunum hızı, taşikardi, konfüzyon, oksijen ve pH), yoğun bakım ünitesine erken kabul risk sınıflandırması (REA-ICU), ulusal erken uyarı skoru 2 (NEWS2) ve A-DROP (yaş, dehidratasyon, solunum yetmezliği, oryantasyon bozukluğu, basınç) skorları gibi klinik pnömoni şiddet ölçekleri kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak radyolojik şiddet ölçekleri olan CC-TS, TSS, CT-SS, Brixia ve RALE indekslerinin de hastalık prognoz tayininde değerli olduğu raporlanmıştır (96,106,113,114,150). Çalışmamızda; hastaların tüm bu klinik pnömoni şiddet skor (CURB-65, CORB, CRB-65, PSI, SCAP, REA-ICU, NEWS2, A-DROP, SMART-COP ve qSOFA) sonuçları, literatürün çoğunluğuyla uyumlu bir şekilde; hem hastalık şiddeti hem de mortalite riski ile korelasyon göstermiştir. Yine

hastaların tüm radyolojik pnömoni şiddet skor (CT-SS, TSS, CC-TS, RALE ve Brixia) sonuçları da çalışmamızda literatürün çoğunluğuyla uyumlu bir şekilde; hem mortalite hem de hastalık şiddetiyle korele olarak izlenmiştir.

Serum SP-D değerlerinin; semptomatik solunum yolu hastalığı olanları sağlıklılardan ayırmak, PCR(+) hastaları PCR(-) hastalardan ayırmak, basit COVID-19 ile ARDS gelişmiş COVID-19 hastalarını birbirinden ayırmak, ARDS şiddet seviyesini göstermek ve mortalite riskini belirlemek için değerli bir biyobelirteç olduğu görülmektedir. Acil servis, YBÜ ve diğer servislerde hastalık ve mortalite sağaltımı için kullanılabilir. Alternatifi olan diğer progostik ve diyagnostik test parametrelerinden üstün olup olmadığı; klinikte pratik olarak kullanılıp kullanılamayacağı; bu kullanımlar sonucunda yararlı olup olmayacağı; daha geniş örneklem gruplarında ve daha fazla merkezde çalışmalar yapılarak değerlendirilebilir. Ayrıca SP-D 'ye ek olarak çalışmamızda oluşturulan CHARISMA skoru laboratuvar, klinik ve radyolojik şiddet parametrelerinin tamamını içermektedir. Bu ölçek; ARDS gelişmiş COVID-19'u basit COVID-19'dan ayırmakta, hafif ARDS'yi orta/şiddetli ARDS'den ayırmakta ve hastane içi mortalite riskini öngörmekte başarılı sonuçlar sağlamıştır. CHARISMA skoru ≥5 olarak hesaplanan hastaların yüksek hastane için mortalite riski olduğuna ve bu nedenle hastaneye yatışı yapılarak takip edilmeleri gerektiğini düşünmekteyiz.

Kısıtlılıklar

Bu çalışma, COVID-19 pandemisi sırasında sınırlı bir süre için gerçekleştirilmiş tek merkezli bir çalışmadır. Serum SP-D düzeyleri yalnızca hastaneye yatışta değerlendirilmiştir. Bir diğer kısıtlama da semptom başlangıcı ile hastaneye başvuru arasındaki sürenin net olarak belirlenememiş olmasıdır. Bunun yanı sıra, serum SP-D seviyelerinin ne kadar süre yüksek kaldığını veya hastalık sırasında nasıl bir eğilim izlemiş olduğu analiz edilmemiştir. Ayrıca, SARS-CoV-2 varyantlarının veya mutasyonlarının klinik etkileri de bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Zira çalışmamız sırasında bu varyantların tespiti ve yönetim farklılıkları henüz klinik rutin uygulamaya girmemiştir. Daha uzun süreli ve çok merkezde karşılaştırmalı çalışmaların yapıldığı, hastalık seyri boyunca serum SP-D düzeylerinin seyrinin takip edildiği, semptom başlangıç zamanlarının belirlendiği ve virüs mutasyonlarının dikkate alındığı daha büyük çalışmalarla daha anlamlı sonuçların elde edilmesi mümkün olacaktır.

SONUÇLAR

Çalışmamız, serum SP-D düzeylerinin akciğer hasarı ile ilişkisini analiz edip, COVID-19 tanısı, mortalite riski ve hastalık şiddetinin tayininde kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmek üzere dizayn edilmiştir. SP-D; pnömoni klinik şiddet skorlamaları (CURB-65, CORB, CRB-65, PSI, SCAP, REA-ICU, NEWS2, A-DROP, SMART-COP ve qSOFA), pnömoni radyolojik şiddet skorlamaları (CT-SS, TSS, CC-TS, RALE ve Brixia), BTİH (BT infiltrasyon hacmi) ve BTİY (BT infiltrasyon yüzdesi) ile karşılaştırılarak değerlendirmeye alınmıştır. Bu değerlendirmeler ile elde ettiğimiz veriler ışığında ulaştığımız sonuçlar şunlardır:

1. Serum SP-D seviyelerinin sağlıklı bireylerde ortalama değeri 6,89±0,6 ng/mL ‘dir.
2. Serum SP-D seviyeleri, yaş ile orta düzeyde korelasyon göstermiş; cinsiyetler arasında SP-D seviyesi açısından fark yoktur.
3. Semptomatik solunum yolu hastalarında (RTI) serum SP-D seviyeleri, sağlıklı hastalara göre daha yüksektir ve sınır değer 7,74 ng/mL ‘dir.
4. RT-PCR testi pozitif hastaların serum SP-D seviyeleri; negatif hastalara göre daha yüksektir ve iki grup arasındaki sınır değer 11,12 ng/mL ‘dir.
5. ARDS gelişen COVID-19 hastalarının serum SP-D düzeyleri, basit COVID-19 hastalarına göre daha yüksektir ve sınır değer 19,53 ng/mL ‘dir.
6. Orta/ağır ARDS ‘li hastaların serum SP-D düzeyleri, hafif ARDS ‘li hastalara göre daha yüksektir ve sınır değer 25,91 ng/mL ‘dir.

7. Orta/ağır ARDS ‘li hastaların hafif ARDS ‘li hastalara göre tüm klinik/radyolojik pnömoni şiddet ölçek sonuçları ve BTİH değerleri daha yüksektir. BTİY ise iki grup arasında farklılık göstermemiştir.
8. Ölen hastaların serum SP-D düzeyleri, sağ kalan hastalara göre daha yüksektir ve yüksek mortalite riski için sınır değer 25,69 ng/mL ‘dir.
9. Ölen hastaların, sağ kalan hastalara göre tüm klinik ve radyolojik pnömoni şiddet ölçek sonuçları, BTİH ve BTİY değerleri daha yüksektir.
10. Serum SP-D düzeyleri, tüm pnömoni klinik şiddet skorları ile aynı yönlü korelasyona sahiptir.
11. CHARISMA skoru COVID pnömonisinin prognoz tayininde kullanılabilir.
12. CHARISMA skoru mortalite tahmini açısından; diğer tüm klinik ve radyolojik pnömoni şiddet ölçeklerine, BTİH ‘e, BTİY’e ve serum SP-D düzeylerine göre daha yüksek prediktif değere sahiptir.
13. Minimumu 0 puan ve maksimumu 8 puan olan CHARISMA skoruna göre 5 ve üzeri puan alan hastaların hastane içi mortalite riski oldukça yüksektir ve hastanede yakın takip altında tedavi edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamız, SP-D ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi hem pnömoni klinik şiddet skorlarının en sık kullanılanları ile; hem radyolojik şiddet skorlarının en sık kullanılanları ile; hem literatürdeki mortalite ilişkili belirteçler ile; hem de BT’de kantitatif olarak ölçülen hasarlı akciğer doku miktarıyla kapsamlı olarak karşılaştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızda hem SP-D hem de CHARISMA skoru için oldukça değerli sonuçlar elde edilmiş olup bu sonuçlardan yola çıkılarak çok merkezli ve daha geniş örneklemler üzerinde yapılacak çalışmalarda; SP-D ‘nin, COVID-19 ve akciğer hasarı oluşturan diğer hastalıklar için önemli bir biyobelirteç olarak, CHARISMA skorunun da hastalık prognozunu değerlendirmede kullanışlı bir ölçek olarak literatüre kazandırılacağı kanısındayız.

ÖZET

COVID-19, SARS-CoV-2 virüsünün etken olduğu, öncelikle üst solunum yolu hastalığı ve pnömoni ile karakterize, literatüre yeni girmiş, mortal seyredebilen enfektif bir hastalıktır. Diğer toplum kaynaklı pnömonilere klinik olarak benzese de bulaşma hızı yüksek olduğundan kısa sürede geniş popülasyonları etkilemiştir. Hızlı tanı, gözlem ve tedavi disiplinleri geliştirilmeye çalışılmaktadır fakat henüz diğer pnömonilerde de olduğu gibi akciğere spesifik bir marker kullanımda olmadığından hasar kontrolü ve prognoz tayininde yetersiz kalınabilmekte ve dünya çapında belirgin bir konsensüs kurulamamaktadır. Çalışmamızda akciğer dokusunun hasar belirteci olabileceği düşünülen sürfaktan protein D'nin acil serviste COVID-19 kliniği için tanısal değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamız acil servise başvuran gönüllüler ile tek merkezli ve prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamıza, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan; 14 PCR(-) semptomatik hasta, 50 PCR(+) COVID-19 hastası ve 16 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 80 kişi dahil edilmiştir. 50 kişilik grup, hastalık şiddetine göre 3 ayrı gruba ayrılmış ve değerlendirmeye alınmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

COVID-19 olanlar ile olmayanlar arasında; basit COVID-19 hastaları ile ARDS'li COVID-19 hastaları arasında; hafif ARDS hastaları ile orta/ağır ARDS hastaları arasında; ölen COVID-19 hastaları ile sağ kalanlar arasında serum SP-D seviyeleri açısından anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Toraks bilgisayarlı tomografisinde hesaplanmış kantitatif infiltrasyon hacimleri ile SP-D seviyeleri arasında yüksek seviyeli aynı yönlü korelasyon mevcuttur ($p<0,001$). Serum SP-D seviyeleri; kullanılmakta olan mevcut klinik, radyolojik ve laboratuvar şiddet skorlarıyla, yüksek dereceli aynı yönlü korelasyonlar göstermiştir ($p<0,001$). Hem klinik hem radyolojik pnömoni şiddet göstergelerini hem de serum SP-D düzeylerini kriter olarak

içeren bir ölçek geliştirildi. CHARISMA skoru olarak adlandırılan bu ölçeğe göre 4 puanın üzerinde alan hastalar için hastane içi mortalite yüksektir. Ayrıca CHARISMA skoru, ARDS şiddetini de ayırt edici özellik göstermiştir.

Çalışmamıza göre serum SP-D düzeyleri COVID-19 için hem tanısal hem de prognostik değere sahip bir biyobelirteç olarak tespit edilmiştir. Hasarlı akciğer dokusu ile SP-D seviyeleri korelasyon göstermektedir. Kantitatif olarak yazılım aracılığıyla hesaplanan infiltrasyon hacim ölçümleri (BTİH, BTİY) hastalık prognozu açısından prediktif değere sahiptir. CHARISMA skoru, hastalık prognozu ve hastane içi mortalite tahmininde diğer pnömoni şiddet ölçeklerine göre daha yüksek prediktif değere sahiptir. Bu çalışmadaki veriler ışığında; daha geniş örneklemler üzerinde, çok merkezli çalışmalar yapılarak konu hakkında daha güvenilir sonuçlar elde edileceği ve bu parametrelerin rutin klinik kullanıma girebileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Sürfaktan protein D, CHARISMA Skoru, COVID-19, Pulmoner infiltrasyon alanı, Kantitatif hacim ölçümü

EVALUATION OF SERUM SURFACTANT D LEVELS IN SARS-CoV-2 POSITIVE PATIENTS AT THE EMERGENCY SERVICE

SUMMARY

COVID-19 is an infective disease caused by SARS-CoV-2 virus, characterized primarily by upper respiratory tract disease and pneumonia, which has recently entered the literature and can be mortal. Although clinically similar to other community-acquired pneumonias, it has affected large populations in a short time due to its high transmission rate. Rapid diagnosis, observation and treatment disciplines are being developed, but since there is no lung-specific marker in use as in other pneumonias, damage control and prognosis may be inadequate and a clear consensus cannot be established worldwide. In our study, we aimed to investigate the diagnostic value of surfactant protein D, which is thought to be a marker of lung tissue damage, for the COVID-19 clinic in the emergency department.

Our study was a prospective and single-center study with volunteers who applied to the emergency department. A total of 80 people, including 14 PCR(-) symptomatic patients, 50 PCR(+) COVID-19 patients and 16 healthy volunteers who were eligible for the inclusion criteria, were included in our study. The group of 50 patients was divided into 3 separate groups according to disease severity and evaluated. Statistical significance level was accepted as $p<0.05$.

There was a significant difference in serum SP-D levels between COVID-19 patients and non-COVID-19 patients; between simple COVID-19 patients and COVID-19 patients with ARDS; between mild ARDS patients and moderate/severe ARDS patients; between COVID-19 patients who died and those who survived ($p<0.001$). There was a high-level same-directional correlation between SP-D levels and quantitative infiltration volumes calculated on thoracic computed tomography ($p<0.001$). Serum SP-D levels were highly correlated with

available clinical, radiologic and laboratory severity scores ($p<0.001$). A scale including both clinical and radiologic pneumonia severity indicators and serum SP-D levels as criteria was designed. According to this scale, called the CHARISMA score, in-hospital mortality is high for patients with a score above 4. In addition, the CHARISMA score has also been able to predict the severity of ARDS.

In our study, serum SP-D levels were found to be a biomarker with both diagnostic and prognostic value for COVID-19. SP-D levels correlate with damaged lung volume. Quantitative infiltration volume measurements (IPCT, IVCT) calculated by software have predictive value for disease prognosis. CHARISMA score has a higher predictive value than other pneumonia severity scales in predicting disease prognosis and in-hospital mortality. In the light of the data in this study, we believe that more reliable results will be obtained by conducting multicenter studies on larger samples and that these parameters can be put into routine clinical use.

Keywords: Surfactant protein D, CHARISMA Score, COVID-19, Pulmonary infiltration area, Quantitative volume measurement

KAYNAKLAR

1. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-1 World Health Organization; 2020 [updated 21 January 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
2. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report–51 World Health Organization 2020 [updated 11 March 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
3. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med. 2020;8(5):506-17.
4. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. Am J Infect Control. 2021;49(1):21-9.
5. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. ACS Nano. 2020;14(4):3822-35.
6. Kuroki Y, Voelker DR. Pulmonary surfactant proteins. J Biol Chem. 1994;269(42):25943-6.
7. Kuroki Y, Takahashi M, Nishitani C. Pulmonary collectins in innate immunity of the lung. Cell Microbiol. 2007;9(8):1871-9.

8. Sawada K, Ariki S, Kojima T, Saito A, Yamazoe M, Nishitani C, et al. Pulmonary collectins protect macrophages against pore-forming activity of Legionella pneumophila and suppress its intracellular growth. J Biol Chem. 2010;285(11):8434-43.
9. Ariki S, Kojima T, Gasa S, Saito A, Nishitani C, Takahashi M, et al. Pulmonary collectins play distinct roles in host defense against Mycobacterium avium. J Immunol. 2011;187(5):2586-94.
10. Hartl D, Griese M. Surfactant protein D in human lung diseases. Eur J Clin Invest. 2006;36(6):423-35.
11. Atochina-Vasserman EN. S-nitrosylation of surfactant protein D as a modulator of pulmonary inflammation. Biochim Biophys Acta. 2012;1820(6):763-9.
12. Watson A, Madsen J, Clark HW. SP-A and SP-D: Dual Functioning Immune Molecules With Antiviral and Immunomodulatory Properties. Front Immunol. 2020;11:622598.
13. Sorensen GL. Surfactant Protein D in Respiratory and Non-Respiratory Diseases. Front Med (Lausanne). 2018;5:18.
14. Wasilewski PG, Mruk B, Mazur S, Półtorak-Szymczak G, Sklinda K, Walecki J. COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging - a review. Pol J Radiol. 2020;85:e361-e8.
15. Sun D, Li X, Guo D, Wu L, Chen T, Fang Z, et al. CT Quantitative Analysis and Its Relationship with Clinical Features for Assessing the Severity of Patients with COVID-19. Korean J Radiol. 2020;21(7):859-68.
16. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases - Wuhan, China 2019-2020. China CDC Wkly. 2020;2(4):61-2.
17. Viruses CSGotICoTo. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5(4):536-44.
18. 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(7798):270-3.
19. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565-74.
20. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. Viruses. 2019;11(1).
21. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2009;7(6):439-50.
22. 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(7798):265-9.
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-80.e8.
24. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020;367(6483):1260-3.

25. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003;426(6965):450-4.
26. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science. 2020;367(6485):1444-8.
27. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. Lancet. 2003;361(9371):1767-72.
28. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(21):11727-34.
29. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. Mol Cell. 2020;78(4):779-84.e5.
30. Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal KE, Tomkins-Tinch C, Nyalile TP, Wang Y, et al. Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant. Cell. 2020;183(3):739-51.e8.
31. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. Cell. 2020;182(4):812-27.e19.
32. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. J Virol. 2005;79(23):14614-21.
33. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203(2):631-7.
34. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. 2005;11(8):875-9.
35. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. Cell. 2020;181(5):1016-35.e19.
36. Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G, Zhao J, Perlman S, Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. J Virol. 2011;85(2):873-82.
37. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(5):756-9.
38. Sun K, Gu L, Ma L, Duan Y. Atlas of ACE2 gene expression reveals novel insights into transmission of SARS-CoV-2. Heliyon. 2021;7(1):e05850.
39. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol. 2016;24(6):490-502.

40. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Gut. 2020;69(6):1010-8.
41. Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. Gastroenterology. 2003;125(4):1011-7.
42. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020;158(6):1831-3.e3.
43. Han Y, Du J, Su H, Zhang J, Zhu G, Zhang S, et al. Identification of Diverse Bat Alphacoronaviruses and Betacoronaviruses in China Provides New Insights Into the Evolution and Origin of Coronavirus-Related Diseases. Front Microbiol. 2019;10:1900.
44. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020;7(1):11.
45. Team C-I. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. Nat Med. 2020;26(6):861-8.
46. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. Jama. 2020;323(11):1061-9.
47. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020;382(13):1199-207.
48. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020;395(10223):514-23.
49. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dörner L, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. Science. 2020;368(6491).
50. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020;581(7809):465-9.
51. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med. 2020;382(22):2081-90.
52. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 2020;382(12):1177-9.
53. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):411-2.
54. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus DIsease 2019 (COVID-2019): World Health Organization; 2020 [Available from: http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf.

55. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Immunity. 2020;52(6):910-41.
56. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. Clin Immunol. 2020;215:108448.
57. Wang M, Chang W, Zhang L, Zhang Y. Pyroptotic cell death in SARS-CoV-2 infection: revealing its roles during the immunopathogenesis of COVID-19. Int J Biol Sci. 2022;18(15):5827-48.
58. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. Ann Intern Med. 2020;172(9):629-32.
59. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):128-36.e4.
60. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. Cell Host Microbe. 2020;27(6):992-1000.e3.
61. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit Care Resusc. 2020;22(2):95-7.
62. 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(18):1708-20.
63. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. Int J Gynaecol Obstet. 2020;150(1):47-52.
64. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. Front Med. 2020;14(2):126-35.
65. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. J Med Virol. 2020;92(6):568-76.
66. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. Jama. 2012;307(23):2526-33.
67. Kwok KO, Huang Y, Tsoi MTF, Tang A, Wong SYS, Wei WI, et al. Epidemiology, clinical spectrum, viral kinetics and impact of COVID-19 in the Asia-Pacific region. Respirology. 2021;26(4):322-33.
68. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 2020;180(10):1345-55.
69. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama. 2020;323(13):1239-42.

70. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we "Notch" the inflammatory storm? Basic Res Cardiol. 2020;115(3):31.
71. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. BMJ Open. 2021;11(1):e044640.
72. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. Research (Wash D C). 2020;2020:2402961.
73. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(15):458-64.
74. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. Jama. 2020;323(20):2052-9.
75. Lee KA, Ma W, Sikavi DR, Drew DA, Nguyen LH, Bowyer RCE, et al. Cancer and Risk of COVID-19 Through a General Community Survey. Oncologist. 2021;26(1):e182-5.
76. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S, et al. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. Clin Obes. 2020;10(6):e12403.
77. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? Jama. 2020;323(18):1769-70.
78. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. Cancer Discov. 2020;10(7):935-41.
79. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):747-56.
80. Bakanlığı TCS. Covid-19 rehberi(Genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı) Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı; 2020 [Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf.
81. 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(7):834-47.
82. Warusevitane A, Karunatilake D, Sim J, Smith C, Roffe C. Early Diagnosis of Pneumonia in Severe Stroke: Clinical Features and the Diagnostic Role of C-Reactive Protein. PLoS One. 2016;11(3):e0150269.
83. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. Int J Lab Hematol. 2020;42 Suppl 1(Suppl 1):11-8.
84. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. Med Mal Infect. 2020;50(4):332-4.

85. Violi F, Cangemi R, Romiti GF, Ceccarelli G, Oliva A, Alessandri F, et al. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? Antioxid Redox Signal. 2021;35(2):139-42.
86. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. Aging (Albany NY). 2020;12(12):11245-58.
87. Ornelas-Ricardo D, Jaloma-Cruz AR. Coronavirus Disease 2019: Hematological Anomalies and Antithrombotic Therapy. Tohoku J Exp Med. 2020;251(4):327-36.
88. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(2):106051.
89. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. Ther Adv Respir Dis. 2020;14:1753466620937175.
90. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62.
91. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. Radiology. 2020;296(2):E97-e104.
92. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-72.
93. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967;2(7511):319-23.
94. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000;342(18):1334-49.
95. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58(5):377-82.
96. Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP, et al. Identifying severe community-acquired pneumonia in the emergency department: a simple clinical prediction tool. Emerg Med Australas. 2007;19(5):418-26.
97. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. J Intern Med. 2006;260(1):93-101.
98. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336(4):243-50.
99. España PP, Capelastegui A, Gorordo I, Esteban C, Oribe M, Ortega M, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(11):1249-56.
100. Renaud B, Labarère J, Coma E, Santin A, Hayon J, Gurgui M, et al. Risk stratification of early admission to the intensive care unit of patients with no major criteria of severe

community-acquired pneumonia: development of an international prediction rule. Crit Care. 2009;13(2):R54.
101. Smith GB, Redfern OC, Pimentel MA, Gerry S, Collins GS, Malycha J, et al. The National Early Warning Score 2 (NEWS2). Clin Med (Lond). 2019;19(3):260.
102. Nagai K, Horita N, Sato T, Yamamoto M, Nagakura H, Kaneko T. Age, Dehydration, Respiratory Failure, Orientation Disturbance, and Blood Pressure Score Predicts In-hospital Mortality in HIV-negative Non-multidrug-resistant Smear-positive Pulmonary Tuberculosis in Japan. Sci Rep. 2016;6:21610.
103. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 2008;47(3):375-84.
104. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):762-74.
105. Elmokadem AH, Mounir AM, Ramadan ZA, Elsedeiq M, Saleh GA. Comparison of chest CT severity scoring systems for COVID-19. Eur Radiol. 2022;32(5):3501-12.
106. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(2):e200047.
107. Nasoufidou A, Kavelidou M, Griva T, Melikidou E, Maskalidis C, Machaira K, et al. Total severity score and age predict long-term hospitalization in COVID-19 pneumonia. Front Med (Lausanne). 2023;10:1103701.
108. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. Eur Radiol. 2020;30(12):6808-17.
109. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. Radiol Med. 2020;125(5):509-13.
110. Sofic A, Cizmic M, Beslagic E, Becirevic M, Mujakovic A, Husic-Selimovic A, et al. Brixia Chest X-ray Severity Scoring System is in Relation with C-reactive Protein and D-dimer Values in Patients with COVID-19. Mater Sociomed. 2022;34(2):95-9.
111. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache JA, Shaver CM, Semler MW, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. Thorax. 2018;73(9):840-6.
112. Sensusiati AD, Amin M, Nasronudin N, Rosyid AN, Ramadhan NA, Lathifah R, et al. Age, neutrophil lymphocyte ratio, and radiographic assessment of the quantity of lung edema (RALE) score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: a retrospective study. F1000Res. 2020;9:1286.
113. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). Eur Radiol. 2020;30(8):4407-16.
114. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. Invest Radiol. 2020;55(6):327-31.

115. Joni SS, Gerami R, Pashaei F, Ebrahiminik H, Karimi M. Quantitative evaluation of CT scan images to determinate the prognosis of COVID-19 patient using deep learning. Eur J Transl Myol. 2023;33(3).
116. Lyu P, Liu X, Zhang R, Shi L, Gao J. The Performance of Chest CT in Evaluating the Clinical Severity of COVID-19 Pneumonia: Identifying Critical Cases Based on CT Characteristics. Invest Radiol. 2020;55(7):412-21.
117. Sectra. Time Savings Using the Sectra Volume Measurement Tool: Sectra AB; 2019 [Available from: https://sectraprodstorage01.blob.core.windows.net/medical-uploads/2019/08/productivity-article1xxxvolume-measurement-2.0.pdf.
118. Altunkaynak BZ, Altunkaynak E, Unal D, Unal B. A novel application for the cavalieri principle: a stereological and methodological study. Eurasian J Med. 2009;41(2):99-101.
119. Emirzeoglu M, Sahin B, Bilgic S, Celebi M, Uzun A. Volumetric evaluation of the paranasal sinuses in normal subjects using computer tomography images: a stereological study. Auris Nasus Larynx. 2007;34(2):191-5.
120. Khinda J, Janjua NZ, Cheng S, van den Heuvel ER, Bhatti P, Darvishian M. Association between markers of immune response at hospital admission and COVID-19 disease severity and mortality: A meta-analysis and meta-regression. J Med Virol. 2021;93(2):1078-98.
121. Rasool G, Riaz M, Abbas M, Fatima H, Qamar MM, Zafar F, et al. COVID-19: Clinical laboratory diagnosis and monitoring of novel coronavirus infected patients using molecular, serological and biochemical markers: A review. Int J Immunopathol Pharmacol. 2022;36:3946320221115316.
122. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(9):2103-9.
123. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. PLoS One. 2020;15(8):e0238160.
124. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. Inflamm Res. 2020;69(12):1181-9.
125. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. Expert Rev Hematol. 2020;13(11):1265-75.
126. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. Pathobiology. 2021;88(1):15-27.
127. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. Ann Lab Med. 2021;41(6):540-8.
128. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2020;7:301.
129. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Crit Rev Clin Lab Sci. 2020;57(6):389-99.

130. Jimeno S, Ventura PS, Castellano JM, García-Adasme SI, Miranda M, Touza P, et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. Eur J Clin Invest. 2021;51(1):e13404.
131. Torun A, Çakırca TD, Çakırca G, Portakal RD. The value of C-reactive protein/albumin, fibrinogen/albumin, and neutrophil/lymphocyte ratios in predicting the severity of CoVID-19. Rev Assoc Med Bras (1992). 2021;67(3):431-6.
132. Ertekin B, Acar T. The Relationship Between Prognosis and Red Cell Distribution Width (RDW) and RDW-Albumin Ratio (RAR) in Patients with Severe COVID-19 Disease. Int J Gen Med. 2022;15:8637-45.
133. Taşkin Ö, Yilmaz A, Soylu VG, Demir U, Çatan Inan F. Ferritin / albumin ratio could be a new indicator of COVID-19 disease mortality. J Infect Dev Ctries. 2023;17(1):37-42.
134. Varim C, Yaylaci S, Demirci T, Kaya T, Nalbant A, Dheir H, et al. Neutrophil count to albumin ratio as a new predictor of mortality in patients with COVID-19 ınfection. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020;66Suppl 2(Suppl 2):77-81.
135. Küçükceran K, Ayranci MK, Girişgin AS, Koçak S. Predictive value of D-dimer/albumin ratio and fibrinogen/albumin ratio for in-hospital mortality in patients with COVID-19. Int J Clin Pract. 2021;75(7):e14263.
136. Aygun H, Eraybar S. Can ferritin/lymphocyte percentage ratio, a new indicator, predict the clinical course of COVID-19 cases? Bratisl Lek Listy. 2022;123(6):395-400.
137. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2022;94(1):211-21.
138. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. Molecules. 2020;25(23).
139. Han S, Mallampalli RK. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(5):765-74.
140. Crouch EC. Surfactant protein-D and pulmonary host defense. Respir Res. 2000;1(2):93-108.
141. Sano H, Kuroki Y. The lung collectins, SP-A and SP-D, modulate pulmonary innate immunity. Mol Immunol. 2005;42(3):279-87.
142. Jobe AH, Ikegami M. Biology of surfactant. Clin Perinatol. 2001;28(3):655-69, vii-viii.
143. Salvioni L, Testa F, Sulejmani A, Pepe F, Giorgio Lovaglio P, Berta P, et al. Surfactant protein D (SP-D) as a biomarker of SARS-CoV-2 infection. Clin Chim Acta. 2022;537:140-5.
144. Tong M, Xiong Y, Zhu C, Xu H, Zheng Q, Jiang Y, et al. Serum surfactant protein D in COVID-19 is elevated and correlated with disease severity. BMC Infect Dis. 2021;21(1):737.
145. Filchakova O, Dossym D, Ilyas A, Kuanysheva T, Abdizhamil A, Bukasov R. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. Talanta. 2022;244:123409.
146. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5(4):536-44.

147. Saito A, Kuronuma K, Moniwa K, Kodama K, Takahashi S, Takahashi H, et al. Serum surfactant protein A and D may be novel biomarkers of COVID-19 pneumonia severity2020.
148. Agustama A, Surgean Veterini A, Utariani A. Correlation of Surfactant Protein-D (SP-D) Serum Levels with ARDS Severity and Mortality in Covid-19 Patients in Indonesia. Acta Med Acad. 2022;51(1):21-8.
149. Setiawati R, Widyoningroem A, Handarini T, Hayati F, Basja AT, Putri A, et al. Modified Chest X-Ray Scoring System in Evaluating Severity of COVID-19 Patient in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya, Indonesia. Int J Gen Med. 2021;14:2407-12.
150. Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. Eur Respir J. 2020;56(3).

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2022/311	
	PROTOKOL ADI	Acil Serviste SARS-CoV 2 Pozitif Hastalarda Serum Sürfaktan D Düzeylerinin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:16/27**	**Tarih:08.08.2022**	
	Fakültemiz Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mustafa Burak SAYHAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Aykut YUCAL'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E	(E) H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye	Endotonti	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E (H)	(E) H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E (H)	(E) H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E (H)	(E) H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

EK-2: Çalışma formu:

ACİL SERVİSTE SARS-COV 2 POZİTİF HASTALARDA SERUM SÜRFAKTAN D DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÇALIŞMA FORMU

1. Hasta Numarası/Protokol: **2. Yaş:** **3. Cinsiyet: E / K**

4. Huzurevi sakini mi : E/H **5. Komorbit hastalık: E / H**

6. Şikayetlerinin kaçıncı günü: **7. PCR sonucu: + / -**

8. Hastanede yatış süresi: **9. Bilinç bulanıklığı: var / yok** **10. GKS:**

11. Vital Bulgular = TA: **NB:** **Ateş:** **DSS:** **SO2:**

12. BT total AC hacmi: **13. BT infiltrasyon hacmi:**

14. BT infitrasyon yüzdesi: **15. Semptomlar:**

16. O2 alıyor mu: E / H **17. PaO2/FiO2:**

18. CURB-65: **19. CORB:** **20. CRB-65:** **21. PSİ** **22. SCAP:**

23. SMART-COP: **24. REA-ICU:** **25. NEWS2:** **26. A-DROP:** **27. qSOFA:**

28. CC-TS: **29. TSS:** **30. CT-SS:** **31. Brixia:** **32. RALE:**

33.NLR: **34.CAR:** **35.RAR:** **36. FiAR:** **37.FeAR** **38.DAR:**

39.NAR: **40.FLR:** **41.PLR:** **42.MPR:** **43.Plevral eff: E / H**

44.Buzlu Cam: E / H **45.Bilateral İnfiltrasyon: E / H** **46.Multilobar İnf. : E / H**

47. SP-D:

LABORATUVAR

WBC: Fibrinojen: Di-dimer: Ferritin: Albumin: Lenfosit:

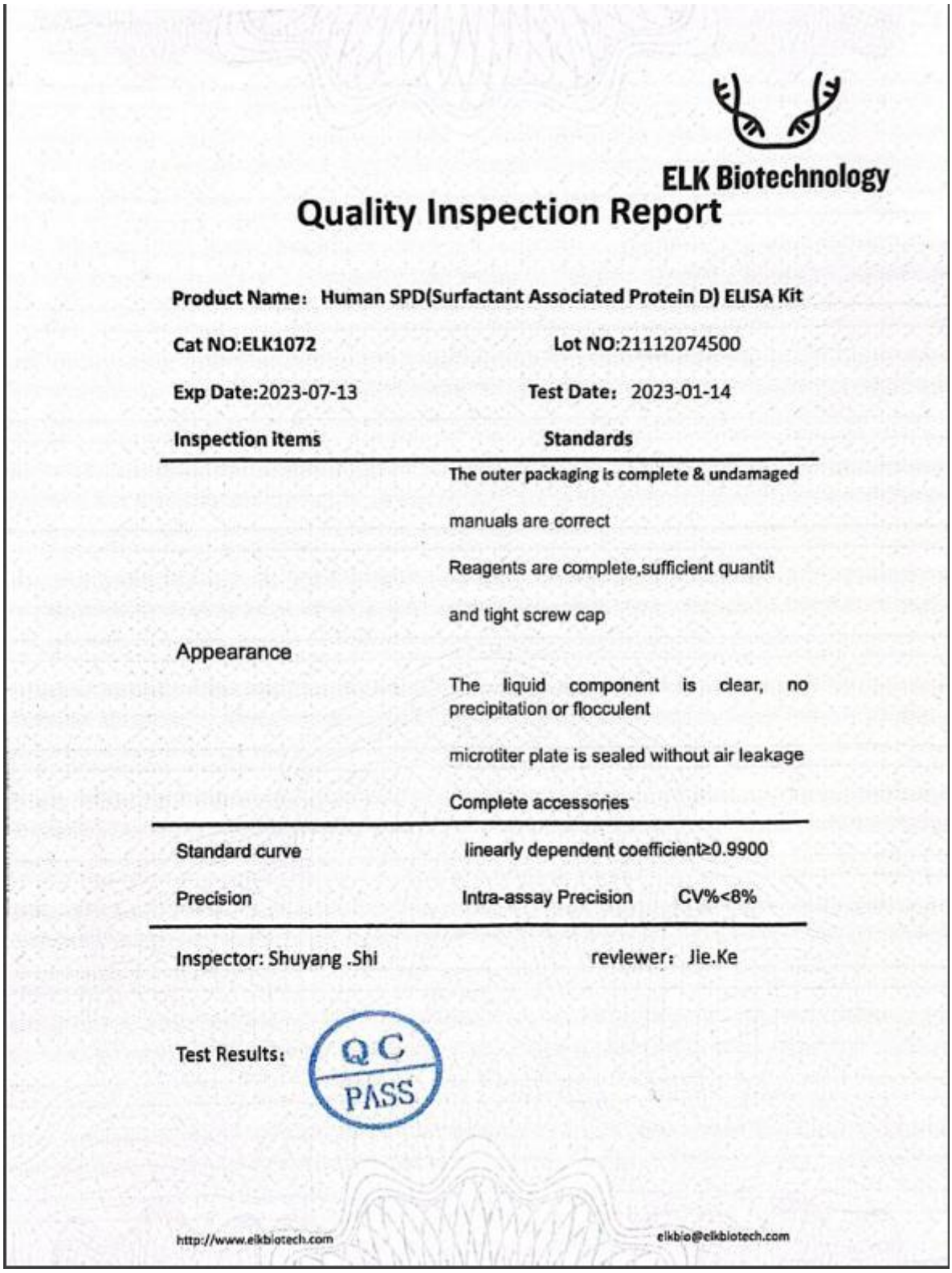
HBG: PTZ: INR: PLT: CRP: LDH: CK:

RDW: MPV: Üre: Troponin: BNP: Laktat:

pH: SO2:

10. 30 günlük mortalite: VAR / YOK

EK-3: ELISA Kiti Kalite Kontrol Raporu



ELK Biotechnology

Quality Inspection Report

Product Name：Human SPD(Surfactant Associated Protein D) ELISA Kit

Cat NO:ELK1072 **Lot NO:21112074500**

Exp Date:2023-07-13 **Test Date：2023-01-14**

Inspection items	Standards
Appearance	The outer packaging is complete & undamaged manuals are correct Reagents are complete,sufficient quantit and tight screw cap The liquid component is clear, no precipitation or flocculent microtiter plate is sealed without air leakage Complete accessories
Standard curve	linearly dependent coefficient≥0.9900
Precision	Intra-assay Precision CV%<8%

Inspector: Shuyang .Shi reviewer：Jie.Ke

Test Results：QC PASS

http://www.elkbiotech.com elkbio@elkbiotech.com