

T.C. ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVİD 19 PNÖMONİ HASTALARINDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ VE CURB-65'İN BERABER KULLANIMININ YATIŞ YERİ VE 28 GÜNLÜK MORTALİTE ÖNGÖRMEDEKİ İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice MERT

ANKARA-2021



T.C. ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVİD 19 PNÖMONİ HASTALARINDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ VE CURB-65'İN BERABER KULLANIMININ YATIŞ YERİ VE 28 GÜNLÜK MORTALİTE ÖNGÖRMEDEKİ İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatice MERT

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK

ANKARA 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

11.10.2021

Dr. Hatice MERT

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim üzerinde emeği büyük olan, gerek tıbbi gerek tıp dışı konularda her zaman desteğini hissettiğim kıymetli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK' e; tez yazım sürecinde kıymetli tez danışmanımla birlikte bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Sayın hocalarım Dr.Öğr.Üyesi Alp ŞENER ve Dr.Öğr.Üyesi Fatih TANRIVERDİ' ye; asistanlığım boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle her zaman yol gösterici olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şervan GÖKHAN olmak üzere kendilerinden çok şey öğrendiğim hocalarım Prof. Dr. Hakan OĞUZTÜRK, Prof. Dr. Ayhan ÖZHASENEKLER, Prof. Dr. Havva ŞAHİN KAVAKLI, Doç. Dr. Mehmet ERGİN, Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Gül PAMUKÇU GÜNAYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Çağdaş YILDIRIM, Dr. Öğr. Üyesi Fatih Ahmet KAHRAMAN, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali CEYHAN' a;

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Ankara Şehir Hastanesi'nde birlikte çalışma fırsatı bulduğum tez sürecimde de her zamanki gibi yanımda olan yoğun çalışma şartları altında ikinci bir aile olduğumuz uzman ağabey, ablalarım ve asistan kardeşlerime;

Bana her zaman manevi bir anne ve baba olan çok kıymetli Hatice BİÇER ve Necati BİÇER'e, dostum, sırdaşım, çok kıymetli meslektaşım Serpil KUŞ'a ve burada isimlerini sayamadığım Ankara'daki ailem olan dostlarıma;

Bu günlere gelmeme vesile olan, hiçbir zaman desteklerini ve güvenlerini benden esirgemeyen ve her anımda yanımda hissettiğim değerli annem Nezihe MERT'e, babam Eyüp MERT'e ve çok sevgili kardeşlerim Muhammed Furkan MERT'e ve Feyza MERT'e

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice MERT

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

TABLO LİSTESİ

ŞEKİL LİSTESİ

GRAFİK LİSTESİ

ÖZET

ABSTRACT

1. **GİRİŞ-AMAÇ**
2. **GENEL BİLGİLER**

2.1. Virüslere GenelBakış
2.2. Coronavirüsler
2.3. SARS-COV-2 Patogenezi
2.4. Pnömoniler
2.4.1. Viral pnömoniler
2.5. SARS-COV-2 Bulaş Yolları
2.6. İnkübasyon ve Bulaştırıcılık Süresi
2.7. Tanı Metodları
2.8. Hastalık Spektrumu ve Hasta Grupları
2.8.1. Covid-19 ve Yaş
2.8.2.Covid-19 ve Cinsiyet
2.8.3. Covid-19 ve Kardiyovasküler Hastalıklar
2.8.4. Covid-19 ve Obezite
2.8.5. Covid-19 ve Diyabetes Mellitus
2.8.6. Covid-19 ve Hipertansiyon
2.8.7. Covid-19 ve KOAH
2.8.8. Covid-19 ve Maligniteler
2.9. Mortalite-Prognoz
2.10. Klinik Seyir
2.10.1. Pulmoner Tutulum
2.10.2. Ekstrapulmoner Tutulum
2.10.2.1. Kardiyak Tutulum
2.10.2.2. Gastrointestinal Tutulum
2.10.2.3. Nörolojik Tutulum
2.10.2.4. Renal Tutulum
2.10.2.5. Dermatolojik Tutulum
2.10.2.6. Hematolojik Tutulum

2.10.2.7.Endokrinolojik Bulgular
2.11. Laboratuvar Bulguları
2.12. Radyolojik Görüntülemeler
2.13. Tedavi
2.13.1. Diğer Tedaviler
3. CURB-65 Skoru
3. MATERYAL-METOD
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri
3.3.İstatistiksel analiz
4. BULGULAR
5. TARTIŞMA
6. SONUÇLAR
7. KAYNAKLAR

KISALTMALAR

ABH : Akut Böbrek Hastalığı

ACE-2 : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim

AIDS : Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspartat aminotransferaz

APTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ARDS : Akut Respiratuvar Distres Sendromu

BNP : Beyin Natriüretik Peptid

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CRP : C-Reaktif Protein

DIC : Dissemine İntravasküler Koagülopati

DM : Diyabetes mellitus

DMAH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ECMO : Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu

EKG : Elektrokardiyografi

ESR : Eritrosit Sedimantasyon Hızı

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

HFNO : Yüksek akımlı nazal oksijen

HGB : Hemoglobin

HT : Hipertansiyon

Hs-cTnI : Hipersensitif Troponin I

HIF-1a : Hipoksi ile İndüklenen Faktör

IL-6 : İnterlökin-6

KAH : Koroner arter hastalığı

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDH : Laktat dehidrogenaz

MODS **:** Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu

MPV **:** Ortalama trombosit hacmi

NIMV **:** Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

NLR **:** Nötrofil /Lenfosit Oranı

PAAG **:** Posteroanterior Akciğer Grafisi

PCR **:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PLT **:** Trombosit

PT **:** Protrombin zamanı

PTE **:** Pulmoner Tromboemboli

RBC **:** Eritrosit

RDW **:** Eritrosit Dağılım Genişliği

RNA **:** Ribonükleik Asit

SARS **:** Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu

SIRS **:** Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu

SVO **:** Serebrovasküler Olay

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

VTE **:** Venöz Tromboembolizm

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. SARS-COV2’ nin Yapısal Proteinleri ve Özellikleri

Tablo 2. Covid-19’ da Kötü Prognoz Belirteçleri

Tablo 3. DSÖ’ ye Göre Covid-19’ a Bağlı Klinik Sendromlar

Tablo 4. Covid-19 İzleminde Önerilen Hematolojik Testler

Tablo 5. Covid-19 İzleminde Önerilen Biyokimyasal Testler

Tablo 6. Covid-19 Toraks BT Bulguları ve Raporlama Önerileri

Tablo 7. Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin Covid-19 Olgularında Tedavi Önerileri

Tablo 8. Ayaktan İzlenecek Komplike Olmayan veya Hafif-Orta Pnömonisi Olan Olası/Kesin Covid-19 Olgularında Tedavi Önerileri

Tablo 9. Yatış Endikasyonu Olan Covid-19 Olgularında Tedavi Önerileri

Tablo 10. CURB-65 Skoru

Tablo 11. Cinsiyet ve Mortalite İlişkisi

Tablo 12. Yaş ve Mortalite İlişkisi

Tablo 13. Ek hastalık ve Mortalite İlişkisi

Tablo 14. Tam Kan Sayımının Mortalite ile İlişkisi

Tablo 15. Tam Kan Sayımının Yatış Yeri ile İlişkisi

Tablo 16. Biyokimyasal Bulguların Mortalite ile İlişkisi

Tablo 17. BT Bulgularının Mortalite ile İlişkisi

Tablo 18. Başvuru Semptomlarının Mortalite ile İlşkisi

Tablo 19. Vital Bulguların Mortalite ile İlişkisi

Tablo 20. Hastaneye Başvuru Şeklinin Mortalite ile İlişkisi

Tablo 21. Takip Yeri ve Mortalite ile İlişkisi

Tablo 22. İleri Solunum Desteği ve Mortalite İlişkisi

Tablo 23. CURB-65 Mortalite İlişkisi

Tablo 24. CURB-65 Yatış Yeri ilişkisi

***T*ablo 25** CURB-65 ve MPV' nin Mortalite İlişkisi

Tablo 26. MPV için Cut-off Değerleri

Tablo 27. Yatış Süresinin Mortalite ile İlişkisi

Tablo 28. Yaş ve Yatış Süresinin Yatış Yeri ile İlişkisi

Tablo 29. Tüm Değişkenler İçin Bağımsız Risk Faktörü Gösterimi

Tablo 30. Tüm Değişkenler İçin Bağımsız Risk Faktörü Gösterimi (yaş)

Tablo 31. Tüm Değişkenler İçin Bağımsız Risk Faktörü Gösterimi (DKB)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: SARS-CoV2’ nin Genel Yapısı

Şekil 2: COVID-19 hastalığında PAAG görüntüsünde bilateral, alt zonlarda tutulum

Şekil 3: 72 yaşında bir erkek, PCR negatif, temaslı, toraks BT' sinde tipik Covid-19 pnömonisini düşündüren bilateral yaygın buzlu cam opasiteleri

Şekil 4: KBH’ sı olan 47 yaşında erkek, PCR pozitif, toraks BT' sinde bilateral periferik yamalı infiltrasyon

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. MPV ve CURB-65’ e Ait ROC Analizi

Grafik 2. Bağımsız değişkenlere ait ROC analizİ

Grafik 3. Bağımsız değişkenlerden yaş faktörüne ait ROC analizi

Grafik 3. Bağımsız değişkenlerden diastolik kan basıncına ait ROC analizi

ÖZET

Acil servise başvuran Covid-19 pnömoni hastalarında ortalama trombosit hacmi ve CURB-65'in birlikte kullanımının yatış yeri ve mortaliteyi öngörmedeki ilişkisi: Prospektif Gözlemsel Çalışma, Dr.Hatice MERT, Uzmanlık Tezi, Ankara

Amaç: COVID-19 hastalığının ileri yaşlarda morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Bu çalışmanın amacı Covid-19 pnömoni hastalarında ortalama trombozit hacmi ce CURB-65 skorunun birlikte kullanımının hastaların yatış yeri ve mortalitesini öngörmedeki ilişkisini incelemektir. Çalışmamız ile oldukça mortal seyreden Covid-19 pnömonisi için bir mortalite öngörücüsü olarak ortalama trombosit hacmi ve CURB-65'in birlikte kullanımının etkin olabileceğini göstermeyi hedeflemekteyiz.

Yöntem: Ankara Şehir Hastanesi Erişkin Acil Tıp Kliniği'ne başvuran toraks BT'de tutulumu olan ve PCR sonucu pozitif olan hastaların demografik verileri, başvuru semptomları, klinik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile CURB-65 skorları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 500 hasta değerlendirilerek çalışma yapılmıştır.

Çalışmamızda yaş faktörünün, ek hastalıklardan KAH, HT, kanser/immünsüpresyon, SVO öyküsünün, yoğun bakım takibinin ve ileri oksijen desteği tedavisi almanın, **CURB-65 skorunun** yüksek olmasının, nefes darlığı semptomunun, ateş yüksekliği, taşikardi, takipne, hipoksi ve hipotansiyonun, hematolojik parametrelerden HGB, RBC, RDW, NLR ve **MPV**'nin, biyokimyasal parametrelerden üre, kreatin, LDH, AST, kardiyak markerlar (troponin, CK-MB, miyoglobin)'ın, koagülasyon parametrelerinden PT, INR, D-dimer, fibrinojenin, akut faz reaktanlarından CRP, prokalsitoninin; BT bulgularından dağınık infiltrasyon, konsolidasyon, LAP ve plevral effüzyon bulgusunun mortaliteyle ilişkili olduğu görüldü. Yine tüm değişkenler içinde yaş, SVO, kanser/immünsüpresyon ve diastolik kan basıncının bağımsız prognostik belirteçler olduğu tespit edildi. Çalışmamızda CURB-65 skoru ve MPV değerinin birlikte kullanımının yoğun bakım takibi ve mortalite öngörücüsü olduğu saptandı.

Sonuç: Acil servise başvuran Covid-19 hastalarında ortalama trombosit hacmi ve CURB-65 skorunun birlikte kullanımı yatış yeri ve mortalite öngörücüsü olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Ortalama trombosit hacmi (MPV), CURB-65, Mortalite

ABSTRACT

The relationship between mean platelet volume and combined use of CURB-65 in predicting hospitalization and mortality in Covid-19 pneumonia patients admitted to the emergency department: Prospective Observational Study, Dr. Hatice MERT, Specialization Thesis, Ankara

Objective: It is a known fact that the morbidity and mortality of COVID-19 disease in advanced ages is high. The aim of this study is to examine the relationship between the use of mean thrombocyte volume and CURB-65 score together in predicting hospitalization and mortality in Covid-19 pneumonia patients. We aim to show that the use of.

Results: The study was conducted by evaluating 500 patients who met the inclusion criteria.

In our study, age factor, co-morbidities such as CAD, HT, cancer/immunosuppression, history of CVO, intensive care follow-up and advanced oxygen support treatment, high CURB-65 score, dyspnea symptom, fever, tachycardia, tachypnea, hypoxia and hypotension, hematological parameters HGB, RBC, RDW, NLR and MPV, biochemical parameters urea, creatine, LDH, AST, cardiac markers (troponin, CK-MB, myoglobin), coagulation parameters PT, INR, D-dimer. fibrinogen, acute phase reactants CRP, procalcitonin; Among the CT findings, diffuse infiltration, consolidation, LAP and pleural effusion findings were found to be associated with mortality. In our study, it was found that the combined use of CURB-65 score and MPV was predictive of intensive care follow-up and mortality.

Conclusion: The combined use of mean platelet volume and CURB-65 score in Covid-19 patients admitted to the emergency department can be used as a predictor of hospitalization and mortality.

Keywords: Covid-19, mean platelet volume (MPV), CURB-65, mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılı Aralık ayında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları görülmeye başlanmıştır. Ocak 2020'de de de bu vakalarda saptanan etkenin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olduğu belirtilmiştir. Bu yeni koronavirüs salgının başlarında 2019-nCoV olarak adlandırılmış, daha sonra şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu' na (SARS) benzerliği nedeniyle SARS-CoV2 olarak ve virüsün yaptığı hastalık da Covid-19 olarak adlandırılmıştır. Covid-19 hızlı bir şekilde Çin dışında diğer ülkelere de yayılmaya başlamış ve 2020 yılının mart ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak kabul edilmiştir. Aynı tarihlerde ülkemizde ilk vaka saptanmış olup, zamanla vaka sayıları artmıştır (1).

Hastalık hafif üst solunum yolu hastalığı semptomlarından, ARDS (akut respiratuvar distres sendromu) ve ölüm tablosuna kadar geniş bir klinik seyir göstermektedir. Covid-19 geçiren hastalar genellikle nonspesifik bulgularla (ateş, öksürük, kas ve eklem ağrıları, halsizlik, tat-koku kaybı vb.) başvurmaktadır. Hastaneye yatırılan hastaların sıklıkla yatış nedeni viral pnömoniye bağlı gelişen solunum sıkıntısıdır (2, 3). Tedavi sürecinde Covid-19 hastalarında akciğer tutulumuna ek olarak genellikle böbrek tutulumu, kardiyak tutulum ve diğer sistem tutulumları eşlik etmektedir (4, 5).

Covid-19 hastalığının tedavisine yönelik favipravir gibi antiviral ilaçlar, immün modülatörler, antikoagülan ilaçlar, immun plazma ve bazı destek tedavileri (renal replasman tedavileri, sitokin tutucu filtreler, ECMO (Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu) vb.) kullanılmaktadır (6, 7).

Hasta sayısının hızlı bir şekilde artması, beraberinde hangi hastaların daha riskli olduğu ve yoğun bakım hizmetine ihtiyaç duyacağının saptanmasını zorunlu kılmıştır. Yapılan birçok çalışma neticesinde ileri yaş (>60 yaş), hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), akut respiratuvar distress sendromu (ARDS), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), maligniteler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, kronik böbrek hastalıkları (KBH), karaciğer hastalıkları, pnömoni, obezite gibi faktörlerin ve sigara kullanım öyküsünün hastalığın morbidite ve mortalitesini artırdığı tespit edilmiştir (8-11).

Bu çalışma ile Covid-19 ilişkili ölümlerde sosyodemografik özellikler ile beraber laboratuvar ve görüntüleme parametrelerinin ve vital bulgularının değerlendirilmesi, acil servise başvuran PCR testi pozitif Covid-19 pnömoni hastalarında ortalama trombosit hacmi (MPV) ve CURB-65' in beraber kullanımının yatış yeri ve 28 günlük mortaliteyi öngörmedeki ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Virüslere Genel Bakış

Virüsler, genetik materyallerini çevreleyen protein kılıf ve genetik materyalden oluşan oldukça küçük mikroorganizmalardır. Virüsler zorunlu parazit olmaları nedeniyle üreyebilmek için canlı hücrelere ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle reseptörler ile bu hücrelere girip hasar verebilmekte ve bu hücreleri öldürebilmektedir.

Bir virüs her konakta hastalık oluşturmayabilir ve hastalık oluşumu birkaç faktöre bağlıdır. Bu faktörlerden birincisi, virüsün hücre içine girerken kullandığı reseptörlerin o hücrelerde olup olmamasıdır. İkinci faktör ise viral bir enfeksiyonun meydana gelebilmesi için belirli miktarda virüs olması gereklidir. Aksi halde konakta enfeksiyon tablosu oluşmamaktadır. Ayrıca konak hücrenin immün sistemi güçlüyse karşılaştığı virüsle mücadele edebilmektedir ve dolayısıyla virüs konakta hastalık oluşturamamaktadır.

İnsanda hastalığa yol açabilen birçok virüs bulunmaktadır. Virüsler konjonktivit, diyare ve siğil gibi nispeten iyi seyirli hastalıklara sebep olabilmekle beraber kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS), Ebola ve Covid-19 gibi ciddi seyirli hastalıklara da neden olabilmektedir. Viral enfeksiyonlarda semptomlar virüsün türüne göre değişebilmektedir. İnfluenza virüsü yüksek ateş, boğaz ağrısı, öksürük ve miyalji yapabilirken, adenovirüsler gözlerde kızarıklık, yanma, sulanma, baş ağrısı, öksürük ve ishal gibi semptomlara sebep olabilmektedir. Viral enfeksiyonlarda ateş, viremi döneminde görülebilmektedir. Ateşin üç günden uzun sürmesi beklenmemekle birlikte, uzun sürmesi veya ateşli dönem bittikten sonra tekrar ateş oluşması, sekonder enfeksiyon ve komplikasyonları akla getirmelidir.

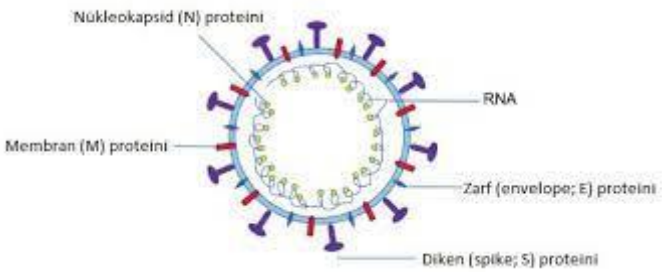
Viral enfeksiyonların laboratuvar değerlerinde C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin genellikle yüksek saptanmaz. CRP, çok nadir de olsa kızamık ve influenza gibi viral enfeksiyonlarda da çok yüksek değerlere (100 mg/L üzeri) çıkabilmektedir (12). Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) viral enfeksiyonlarda sınırda yüksek veya normal bulunmaktadır. Ayrıca lökopeni, hafif eozinofili, trombositopeni, anemi, lenfopeni veya lenfositoz görülebilmektedir.

2.2. Coronavirüsler

İnsan coronavirüsü ilk olarak, Tyrell ve Bynoe tarafından 1965 yılında üst solunum yolu enfeksiyonu olan bir erkek çocuğun nazal salgısından izole edilmiştir (13). Bir elektron mikroskobu altında bir güneş coronasına (güneş etrafındaki dış gaz katmanı; taç) morfolojik benzerlikleri nedeniyle, virüs 'Coronavirüs' olarak adlandırılmıştır. Virüsün bu görünümü sivri [S] glikoproteini sebebiyledir. S glikoprotein ve transmembran glikoprotein [M], iki ana zarf proteinidir. S glikoprotein, reseptöre bağlanan ve hücresel füzyondan sorumlu olan antijendir. M glikoprotein ise zarf oluşumunda ve virion oluşumunda rol oynayan proteindir (14, 15). Yaklaşık 26–32 Kbp'lik pozitif tek sarmallı RNA genomu, virüsler arasında bilinen en büyük genomik RNA (ribonükleik asit)' dır. Genomik RNA, temel fosfoprotein [N] tarafından kapsid ile bağlantı kurmaktadır (16, 17).

Tablo 1. SARS-COV2'nin Yapısal Proteinleri ve Özellikleri

S proteini	Konak hücrede reseptöre bağlanma, membran füzyonu, konak hücre tropizminin belirlenmesi
M proteini	Viriyonun şekillenmesi, virüs salınımı, nükleokapsit proteinin stabilizasyonu, nükleokapsit-RNA komleksi oluşumu, interferon-beta aktivasyonu
E proteini	Viral parçaların bir araya getirilmesi, virüs salınımı
N proteini	Virionun şekillenmesi, virüs salınımı
HE proteini	Sialik asit içeren reseptörlere tutunma



Şekil 1. Sars Cov-2'nin genel yapısı (18)

Coronavirüslerin alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört alt sınıfı vardır. Alfa ve beta coronavirüsler memelilerden kaynaklanırken, domuzlarda ve kuşlarda gama ve delta coronavirüsleri saptanmıştır. Beta coronavirüslere yarasa coronavirüsü de denilmektedir. Beta coronavirüslerin ciddi hastalığa, alfa coronavirüslerin ise asemptomatik veya hafif semptomatik seyirli hastalığa neden olduğu saptanmıştır (19, 20). Şiddetli akut solunum yolu sendromu coronavirüsü 2 (SARS-CoV2), morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu bilinen beta coronavirüslerin B soyuyla yakın ilişkilidir (21).

2.3. SARS-COV-2 Patogenezi

Akut SARS-CoV2 enfeksiyonları, ateş, baş ağrısı, nefes darlığı, öksürük, miyalji ve halsizlik gibi yaygın semptomları nedeniyle mevsimsel gribe oldukça benzemektedir (3, 22, 23). Çoğu enfekte bireyde hastalık hafif ya da orta şiddette olup, hastalar hastaneye yatış ihtiyacı olmadan tedavi edilebilmektedir. Nefes darlığı, göğüs ağrısı, eforda güçlük gibi ciddi semptomları olan hastalar acil tıbbi müdahaleye ihtiyaç duyabilmektedir. Akut hastalıkta görülen diğer semptomlar ise hemoptizi, ishal, karın ağrısı, bulantı, kusmadır (24).

SARS-CoV2’ nin öncelikli yerleşim bölgesi akciğerlerdir. Enfekte hastaların toraks BT' sinde genellikle SARS-CoV2 pnömonisinin özelliği olarak bildirilen akciğerlerin periferik ve posterior kısımlarında bilateral buzlu cam opasiteleri bulunur (25). Mortal seyreden Covid-19 hastalarında biyopsi çalışmaları yapılmıştır. Alınan akciğer, karaciğer ve kalp biyopsi örnekleri üzerinde yapılan patolojik çalışmalar, akciğerlerde tip II pnömositlerde hiperplazi, alveolar epitel hücrelerde ise hiyalin membranda hasar geliştiğini göstermiştir (4). Trombotik mikroanjiyopati, küçük trombotik damarlar etrafında önemli miktarda CD4+ mononükleer hücre birikimi ve belirgin kanama bu bireylerde önemli mortalite nedeni olarak gösterilmektedir. Akciğerlerde aktive olmuş megakaryositler, trombosit agregasyonu, fibrin birikimi ve pıhtı oluşumu bu süreçte rol oynar (26). Ayrıca alveoler nötrofillerde viral RNA artışı ve dejenere nötrofillerin varlığı bu hücrelerdeki viral enfeksiyonun diğer göstergeleridir (27). H1N1 influenza enfeksiyonlarında megakaryosit yanıtı ve trombosit üretimi de bildirilmiştir (28). Multifokal hepatik nekroz, hafif lenfositik infiltrasyon, sinüzoidal dilatasyon ve steatoz, orta ve şiddetli hastalığı olan Covid-19

hastalarının karaciğerinde gözlenen patolojik değişikliklerdir (29). Hafif miyokardiyal hipertrofi değişiklikleri ve fokal fibroz, mortal seyreden Covid-19 hastalarının kalp biyopsilerinde görülen doku değişiklikleridir (4). Bu nedenle araştırmacılar, Covid-19 için etkili tedavinin yalnızca hedef olarak viral patojenle sınırlı kalmaması gerektiğini, aynı zamanda virüsün mikro anjiyopatik, trombotik etkilerinin ve viral enfeksiyona karşı vücut immün yanıtının hastalık yönetiminde göz önünde tutulması gerektiğini vurgulamaktadır (30, 31).

Viral S proteini için ana reseptör olarak bilinen insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2), SARS-CoV2' ye giriş noktası sağlar. DC-SIGN (CD209), CD147 ve L-SIGN (CD209L) de SARS-CoV2 için diğer giriş reseptörleridir. Bu nedenle, spike15 proteini/ACE2, CD147, DCSIGN veya L-SIGN etkileşimlerine veya bunların gen ekspresyonuna etki eden ilaçlar virüsün invazyonunu önleyebilir (25).

2.4. Pnömoniler

Pnömoni, akciğer parankim dokusunun inflamasyonu ve enfeksiyonudur. Akciğerin özellikle terminal bronşiyollerini ve alveolleri tutar. İnflamasyon sıklıkla bakteri, virüs ve mantar gibi mikroorganizmalar tarafından oluşturulmakla birlikte, asit-alkali madde inhalasyonu, radyasyon gibi fiziksel nedenler ve aşırı duyarlılık reaksiyonları da akciğer parankim dokusunun inflamasyonuna neden olabilir (32). Pnömoni, gelişmekte olan ülkelerde çocukların ve gelişmiş ülkelerde ise geriatrik popülasyonun en sık ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Dünya genelinde her yıl yaklaşık olarak 450 milyon insanda pnömoni gözlenmekte ve bunlardan yaklaşık olarak 4 milyonu hayatını kaybetmektedir. Pnömoni en sık 5 yaş altı ve 75 yaş üstü yaş grubu etkilemektedir (33).

2.4.1. Viral pnömoniler

Viral pnömoniler, atipik pnömoni etkenleri arasında yer alırlar. Atipik pnömonileri tipik pnömonilerden klinik olarak ayıran en önemli özellik, ekstrapulmoner semptomların olmasıdır. Ekstrapulmoner tutuluma bağlı klinik tablolar arasında otitis media, diyare, meningoensefalit, Steven Johnson Sendromu sayılabilir (33).

Solunum yolu virüslerine bağlı enfeksiyonlar sıklıkla mevsimsel bir seyir izler ve yaygın oldukları dönemlerde pnömoniye neden olma ihtimalleri yüksektir. Respiratuvar sinsityal virüs, her yıl veya iki yılda bir sonbahar sonlarında epidemilere yol açarken, influenza pikleri sonbahar sonlarından kış mevsimi başlangıcına kadar uzanır. Rinovirüs epidemileri ise sonbahar ve ilkbaharda daha sık gözlenir. Fakat yılın aynı döneminde birden fazla solunum yolu virüsünün yaygın olduğu durumlar da olabilir.

Genellikle influenza tip A kaynaklı olan influenza epidemileri Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 40.000 kişinin ölümüne sebep olmaktadır. Bu ölümlerin ise %90' dan fazlası 65 yaş ve üzeri insanlarda görülür (34).

Geçtiğimiz yıllarda yaşanan salgınlarda etken olarak şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS), kuş gribi A (H5N1) virüsü ve 2009 pandemik influenza A (H1N1) ve son olarak da SARS-CoV2 virüslerinin ortaya çıkışı, solunum yolu virüslerinin ciddi pnömoni nedeni olarak rollerini yeniden gündeme getirmiştir.

2.5. SARS-COV2 Bulaş Yolları

Yapılan çalışmalar sonrası Rhinolophusaffinis yarasasını, BatCoV-RaTG13 genomu ile genom benzerliğinin %96,2 olması nedeniyle SARS-CoV2' nin doğal konakçısı olarak işaret edilmiştir (35). Çalışmalar, SARS-CoV ve MERS-CoV' nin bir hayvandan bir insana bulaşmasının, SARS-CoV için Palmiye Misk Kedisi ve MERS-CoV için develer gibi bir ara konakçı gerektirdiğini göstermektedir. Birçok araştırmacı, SARS-CoV ve SARS-CoV2 arasındaki benzerlikler nedeniyle, SARS-CoV2' nin insanlara geçişi için ara konakçı olarak başka bir hayvanın gerekli olduğunu söylemektedir. Şayet bu teori doğru ise, ara SARS-CoV2 konakçısının belirlenmesi, türler arası iletimi önlemek için oldukça önemlidir. Bu teoriye göre, pangolinler SARS-CoV2 için bir ara konakçı olarak gösterilmiş, ancak bu teori henüz ispatlanmamıştır (2, 36).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre, bulaş "dağınık", "kümelenmiş" ve "topluluk temelli" olarak sınıflandırılabilir. Dağınık vakalar, yerel olarak tanımlanan az sayıda vakayı ifade eder. Yerel bulaşma, enfeksiyon kaynağı olarak işaret edilen bölgelerdeki bulaşları gösterir. Bir vaka kümesi, zaman, coğrafi konum ve/veya ortak

bir maruz kalma hikayesi ile kümelenen vakaları ifade eder. Topluluk temelli bulaş, yerel bulaşın daha yüksek olduğu bölgeyi ifade eder (37, 38). SARS-CoV2' nin insandan insana bulaşması hapşırma veya öksürme yoluyla çevreye salınan kontamine damlacıkların doğrudan solunması veya oral, nazal ve göz mukozası yoluyla teması sonrası olmaktadır (39). Hastalığın yayılmasına karşı korunmak için 6 fitlik mesafe vurgulanmasına rağmen yeterli değildir. Çapı 5µm' den küçük damlacıklar içerisindeki virüsler havada uzun süre kalabilir ve 1 m' den daha uzak mesafelere ulaşabilir (40). Dental prosedürler, yüz yüze iletişim, tükrük, kan ve diğer vücut sıvıları ile kontaminasyonun varlığı ve ayrıca keskin aletlerin kullanımı nedeniyle yüksek riskli bir bulaş yoludur (41). Bulaşma, enfekte kişinin çevresinde bulunan nesneler ve kişisel eşyalar yoluyla da gerçekleşebilir. Bu nedenle Covid-19, enfekte kişilerle doğrudan temas yoluyla veya enfekte bir kişi tarafından kontamine olmuş yüzeyler veya nesneler yoluyla dolaylı olarak bulaşabilir (42). Pozitif Covid-19 hastaları, yatak odalarına, tuvaletlerine ve banyolarına yoğun bir şekilde virüsü yaymaktadır. Bundan dolayı yaşam ortamlarının, hastaların temas ettikleri yüzeylerin, küvetlerin ve klozetlerin günlük dezenfeksiyonu çok önemlidir.

Yüzme havuzları, nehirler, göller ve göletler gibi toplu kullanıma açık olan su yerleri de Covid-19 pozitif bireyler tarafından kontaminasyona maruz kalabilecek alanlardır. SARS-CoV2' nin havuzlarda, nehirlerde, göllerde bulunan su yoluyla yayıldığına dair hiçbir kanıt gösterilememiştir. Ancak tamamen güvenli olduğu da söylenemez (43).

Bağırsak enfeksiyonu ve dışkıda SARS-CoV2 varlığı bildirilmiştir. Ancak SARS-CoV2' nin fekal-oral bulaşı için yeterli kanıt yoktur. Song ve arkadaşları Covid-19 hastalarının semeninde ve testis biyopsisinde SARS-CoV2 varlığını inceledikleri çalışmalarında pozitif PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) bulgusuna rastlamadıklarını bildirmiştir (44). SARS-CoV2' nin testislere bulaşmadığını ve virüsün enfekte erkekler tarafından cinsel yolla bulaşmayabileceğini ifade etmişlerdir.

Bazı çalışmalar, normal laboratuvar ve toraks BT (bilgisayarlı tomografi) bulguları olan asemptomatik viral taşıyıcıların varlığını göstermiştir (45, 46). Virüsün transplasental geçişi ise gösterilmemiştir (47).

Virüsün bulaşmasındaki önemli etkenlerden biri de bulaştırıcı hastanın viral yükü olup viral yükü yüksek hastaların daha fazla bulaştırıcılığa sahip olduğu

bilinmektedir (48). Fakat asemptomatik bireylerin düşük viral yükleri olduğu düşünülmesine karşılık bulaştırıcılık oranları tam olarak bilinmemektedir.

2.6. İnkübasyon ve Bulaştırıcılık Süresi

DSÖ' nün yayınladığı bir raporda inkübasyon süresi 4-5 gün olarak belirtilmiş olup bu sürenin 14 güne kadar çıkabildiği söylenmiştir (49). Hastaların bulaştırıcılık süreleri de salgının yayılımının önlenmesi için önemli parametrelerden biridir. Yapılan bir çalışmada, hastalığı hafif geçiren bireylerin %85' inde (21 hastadan 18' i) semptom başlangıcından 10 gün sonra yapılan sürüntüde viral RNA saptanmamış olup ağır semptomları olan hastalarda viral RNA saptanma süresinin uzadığı görülmüştür (50).

Ülkemizde Covid-19 PCR testi pozitif çıkan hastalara ve onların filyasyon ekiplerince tespit edilen temaslılarına karantina uygulanmaktadır. Salgının ilk zamanlarında hem hastalara hem de temaslılarına 14 gün karantina süreci uygulanmaktayken zamanla bulaştırıcılıkla ilgili yeni veriler elde edilmesi sonrasında semptom gelişmeyen hastalarda karantina süresi kontrol PCR yapılmaksızın 10 gün olarak değiştirilmiştir ve semptom gelişen hastalarda ise semptom başlangıcından itibaren 10 gün sonra izolasyon sonlandırılmaktadır (51).

2.7. Tanı Metodları

Covid-19 tanısı iki şekilde konabilmektedir. Birinci yöntem PCR testi olup bu testte şüpheli olguların burun ve boğaz sürüntü örneği kullanılarak yedi virüsün genetik materyali tespit edilmektedir. Bu test laboratuvar kapasitesine göre birkaç saat veya birkaç gün içerisinde sonuçlanmaktadır. Örneğin uygun bir şekilde alınması ve laboratuvara uygun şekilde işlenip gönderilmesi PCR testinin doğruluğunu etkileyen faktörlerdir. Ayrıca test ile virüsün genom materyali tespit edildiğinden mutasyon olduğu durumlarda test sonucu yanlış çıkabilmektedir. Hastaların semptom başlangıcından sonraki beşinci günde yapılan PCR testleri baz alınan bir çalışmada, yanlış negatiflik oranının yani pozitif olduğu halde negatif saptanan oranın %20 olduğu tespit edilmiş ayrıca daha erken enfeksiyon varlığında testin yanlış negatiflik oranı %100' e kadar çıkabildiği gösterilmiştir (52). Yanlış pozitiflik yani kişi virüs ile

enfekte olmadığı halde PCR test sonucunun pozitif gelme oranı ise sıfıra yakındır (52). Bu sorun genellikle laboratuvar kaynaklı olabilmektedir.

İkinci yöntem ise antijen testleridir. Bu yöntem ile boğaz veya burundan alınan sürüntü örneklerinden virüsün protein fragmentleri tespit edilmektedir. Yanlış negatiflik oranı yüksek bir test olduğu için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) aktif enfeksiyon varlığında tek test yapılmasını önermemektedir (53).

Geçirilmiş enfeksiyon varlığının antikor düzeylerine bakılarak anlaşılması mümkündür. Yapılan araştırmalara göre antikor testinin %30' a varan yanlış negatiflik oranı bulunmaktadır. Antikorun pozitif saptanması durumunda ne kadar süreyle koruyucu olduğu ise bilinmemektedir.

Ülkemizde Covid-19 hastalığının tanı ve yönetim algoritması Sağlık Bakanlığı' ınca belirlenmekle beraber olası vakalarda tercih edilen tanı yöntemi diğer ülkelerle benzer şekilde PCR testidir. Bu test kitleri Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü' nün onay verdiği laboratuvarlarda kullanılmaktadır (51). İdeal olan tanı testi, teması en aza indireceğinden kendi kendine uygulanabilen, hızlı, ucuz ve güvenilir testler olsa da henüz böyle bir tanı testi bulunmamaktadır. SARS-CoV2' nin yeni tespit edilen bir virüs olduğu düşünüldüğünde, nispeten erken dönemde bile tatmin edici doğru sonuçlar veren tanı yöntemlerinin bulunması olumlu bir durum olsa da bunların geliştirilmesi gerekmektedir.

2.8. Hastalık Spektrumu ve Hasta Grupları

Covid-19 hastalığının klinik spektrumu oldukça geniştir. Bazı hastalarda hastalık asemptomatik seyrederken bazı hastalarda ise mortal seyredebilmektedir. Covid-19 pandemisinde enfekte olduktan sonra semptom gösterene kadarki sürede asemptomatik hastaların kilit öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu hastalar semptom göstermediklerinden toplum veya sağlık çalışanları tarafından fark edilmeyecek ve istemeden de olsa SARS-CoV2' nin yayılması için kaynak olacaktır. Yapılan bir çalışmada enfekte beş kişiden birinin semptom göstermeyeceği ve dolayısıyla semptomu olan enfekte bir insana oranla Covid-19' u oldukça fazla kişiye bulaştıracağı söylenmektedir (54). Her ne kadar asemptomatik hastaların semptomatik hastaların dörtte biri kadar bulaştırıcılığa sahip olduğu gösterilmişse de semptomatik

hastaların evde izole olduğu ve asemptomatiklerin günlük aktiviteleri göz önünde bulundurulursa salgının kontrolü için ne kadar önemli oldukları anlaşılacaktır (55).

Hasta sayısının artması, beraberinde hangi hastaların daha riskli olduğu ve yoğun bakım hizmetine ihtiyaç duyacağının tespit edilmesini mecburi kılmıştır. Risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmaya göre, hastalığın erkeklerde en az 1 kat daha fazla mortal seyrettiği görülmüş ve mortalitede en fazla risk saptanan grup ise KVH komorbiditesi olan erkeklerin olduğu gösterilmiştir (56). Kadınların daha az mortaliteye sahip olmasının nedeni yapılan bazı çalışmalarda X' e bağlı immunoregülatör genlerin etkisi, hormonal etkenler ve viral enfeksiyonlarda interlökin-6 (IL-6)' nın daha düşük seviyelerde üretilmesi olarak düşünülmektedir (57).

2.8.1. Covid-19 ve Yaş

Yapılan çalışmalara göre Covid-19' un ağır bir şekilde seyretmesinde yaşın önemli bir faktör olduğu yadsınamaz bir gerçektir (58). Ülkeler arası mortalite paterninin farklılığı hakkında yanıtlanmamış bazı kilit sorular bulunmaktadır. Bu farklılığa popülasyonun yaş dağılımındaki heterojenlik veya bu gruptaki insanların altta yatan komorbiditeleri sebep olabilmektedir. Yaşlı bakım evleri ve huzurevi gibi yerlerde bulunan daha savunmasız olan kitlelerin Covid-19 kaynaklı ölümü de mortalite oranlarına etki edebilmektedir. Kanada, İsveç ve İngiltere' de Covid-19' a bağlı ölümlerin %20' sinin yaşlı bakım evlerinde kalan insanlardan oluştuğu saptanmıştır (59). Yapılan bir çalışmada 30-65 yaş arası bireylerde mortalite ve yaş arasında anlamlı bir logaritmik ilişki tespit edilmiştir (60).

2.8.2. Covid-19 ve Cinsiyet

Cinsiyet farkının mortalite ve hastalık ciddiyetine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; vaka serilerinde anlamlı olarak erkek hastaların daha ciddi hastalık riskine sahip oldukları ve Covid-19' a bağlı mortalitenin erkek hastalarda kadın hastalara göre 2,4 kat fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca erkek cinsiyetin yaştan bağımsız olarak daha şiddetli ve mortal hastalık tablosuyla ilişkili olduğu saptanmıştır (61).

2.8.3. Covid-19 ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Covid-19 seyrinin ciddiyetini etkileyen prognostik faktörleri inceleyen bir metaanalizde, koroner arter hastalığı (KAH) veya KVH öyküsü bulunan hastaların diğer hastalara göre oranı 2,84 saptanmıştır (62).

Covid-19; perikardit, miyokardit, kalp yetmezliği, aritmi ve tromboembolik olaylar açısından doğrudan risk faktörüdür (63). Dispnesi bulunan Covid-19 hastalarının başvurularında bu tutulumlar nedeniyle EKG (elektrokardiyografi) değişiklikleri ve kardiyak biyomarkerlarda artış görülebilmektedir. Bundan dolayı da hastalarda izole kardiyojenik hastalık ve Covid-19' un kardiyak tutulumunu ayırt etmek güç olmaktadır.

2.8.4. Covid-19 ve Obezite

Covid-19 ilişkili morbidite ve mortalitenin en önemli etkenlerinden biri obezitedir (64). Morbid obez olgularda normal popülasyona kıyasla Covid-19 nedeniyle hastaneye yatış riski ve mekanik ventilasyon ihtiyacında anlamlı bir artış söz konusudur (65, 66). Vücut kitle indeksi (VKİ), SARS-CoV2 ile enfekte olma ve Covid-19' a bağlı ölüm riski ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Ayrıca bu durum 70 yaş altı popülasyonda özellikle gençlerde daha da belirginleşmektedir (67). Düşük dereceli vasküler inflamasyon ve T hücre hafızasının kaybolmasının obezite ilişkili Covid-19 komplikasyonlarının temel tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir (68).

2.8.5. Covid-19 ve Diyabetes Mellitus

İnsan monositlerindeki artmış glikoz seviyesi, glikoliz sonucu ortaya çıkan mitokondriyal reaktif oksijen türevleri ve Hipoksi ile İndüklenen Faktör (HIF-1a) aktivasyonuna bağlı olarak SARS-CoV2 replikasyonu artmaktadır (69). Bu nedenle hiperglisemi, Covid-19 hastalığının daha ciddi seyretmesine hatta ölüm ile sonuçlanmasına sebep olabilir. Bu hipoteze dayanarak Covid-19 hastalarında yapılan araştırmalarda hiperglisemi, Tip 1 DM ve Tip 2 DM morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (70). Bu nedenle glisemik kontrolün iyi sağlanması Covid-19 pandemisi ile daha da önemli hale gelmiştir. Glisemik kontrolü iyi olan Tip 1 DM veya Tip 2 DM tanılı hastalarda Covid-19 komplikasyonu olarak

glisemik kontrolde bozulma görülebilmektedir ve bu hastaların mevcut tedavi dozunda artış veya ek tedavilere ihtiyacı olabilmektedir. Glisemik kontroldeki bu bozulmanın sebebi olarak inflamatuar sitokin artışı düşünülmektedir (71).

Hiperglisemisi olan ve DM tanılı hastalarda immün sistemde düzensizlik mevcuttur. Bu immünolojik düzensizliğin diyabetin makrovasküler komplikasyonlarıyla da bağlantılı olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda görülen immünolojik disregülasyon da Covid-19 tanılı DM hastalarındaki artmış morbidite ve mortalitenin sebebini açıklayabilir.

Hastaların glikoz regülâsyonunda hangi antidiyabetiğin daha iyi kontrol sağladığı ve yan etkisinin daha az olduğu ile ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde Dr. Drucker ve arkadaşları tarafından hafif/orta dereceli Covid-19 hastalarında DPP4 veya GLP1 analogları önerilmiştir. Ciddi seyirli Covid-19 hastalarında, optimal glikoz düzeyi insülin infüzyonu ile sağlandığında, hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede IL-6 ve D-Dimer seviyelerinde düşüş olduğunu saptamışlar ve bundan dolayı da bu hastalar için insülin tedavisi önermişlerdir (72).

Çin' de hastaneye yatışı yapılarak izlenen Covid-19 tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada, metformin kullanan ve kullanmayan hastaların mortalite oranları karşılaştırılmış ve metformin kullanan hastalarda mortalite oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir (%2,9'a %12,3 oranla; p=0.01) (73).

2.8.6. Covid-19 ve Hipertansiyon

SARS-CoV2 virüsü hücre içine girişi ACE-2 reseptörleri aracılığıyla olmaktadır (74). ACE-2 enzimi, anjiyotensin II' nin Anjiyotensin [1-7]'ye dönüşümünü katalize etmektedir. Anjiyotensin [1-7], anjiyotensin II' nin proinflamatuar ve vazokonstrüktif etkisine zıt olarak etki etmektedir.

SARS-CoV2 ve ACE-2 reseptör ilişkisi nedeniyle, hipertansiyonun doğrudan hastalığın kötü seyrine sebep olabileceği veya hastalık sürecinde geç dönemde kötüleşmeye neden olup akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) ve çoklu organ yetmezliği sendromuna (MODS) yol açabileceği gibi hipotezler ortaya çıkmıştır. Bir metaanalizde, HT' nin hem Covid-19 seyri sırasında kötü seyretmesinde hem de mortalite ile sonuçlanmasında anlamlı olarak artmış riske sebep olduğu tespit edilmiştir (p=0,03) (75).

2.8.7. Covid-19 ve KOAH

SARS-CoV2 öncelikli olarak pulmoner alveolar epitelyal hücreleri tutmaktadır ve en belirgin tuttuğu sistemlerden biri solunum sistemidir. Hastalığın seyrinde kişinin oksijen saturasyonu, akciğer tutulumunun derecesi, ARDS gelişip gelişmemesi oldukça önemlidir. Solunum sistemi tutulumunun ve semptomlarının hastalığın seyrinde önemli olması, hastaların altta yatan solunum sistemi hastalığının Covid-19' un morbidite ve mortalitesine etkisinin araştırılmasını zorunlu hale getirmiştir. Hastaların altta yatan bir hastalığı olmamasına rağmen sigara kullanımı olması da sigaranın solunum sisteminde inflamasyona yol açması, akciğer kapasitesini etkilemesi ve kullanan kişilerde komorbidite gelişimine sebebiyet vermesi nedeniyle bir risk faktörü olarak araştırmalarda yer almıştır. Geniş vaka serileriyle yapılan bir çalışmada, KOAH' ın Covid-19' un ciddi seyirli seyretme olasılığını anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür (58). Bir metaanalizde ise komorbidite olarak KOAH' ın Covid-19 ciddi seyretme riskini yaklaşık 4 kat, sigaranın ise 2 kat arttırdığı saptanmıştır (76).

2.8.8. Covid-19 ve Maligniteler

Maligniteler, Covid-19 mortalitesi üzerinde diğer faktörlerden bağımsız olarak kötü prognostik etkiye sahiptir (77). Malignitesi olan hastaların immün sistemdeki baskılanmaları nedeniyle enfeksiyon bulaş riskleri genel popülasyona oranla artmış olup, hastalığın ağır komplikasyonlarla seyretme olasılığı da genel popülasyona oranla üç kat yüksektir (78).

2.9. Mortalite-Prognoz

Hastalık prognozunu etkileyen pek çok faktör tanımlanmıştır. Erkek cinsiyet, 65 yaş üstü olmak, sigara içmek hastalık progresyonu açısından önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır. Altta yatan hastalıklara bakıldığında; diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve solunum sistemi hastalıklarının, hastalığın ciddi ve mortal seyrettiği hastalarda, daha hafif semptomlarla geçiren hastalara göre önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (79).

Gebelerde Covid-19' un seyrinde belirgin mortalite artışı görülmemekle birlikte, Covid-19' a bağlı yoğun bakımda yatış ihtiyacı ve fetal ölümler bildirilmiştir (80).

Tablo 2.Covid-19' da Kötü Prognoz Belirteçleri (51)

Kan lenfosit sayısı <800/µL
C-reaktif protein >10 ^{x} normal değerin üst sınırı
Ferritin >500 ng/mL
D-dimer >1000 ng/mL
Ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru (SOFA) yüksekliği

2.10. Klinik Seyir

Covid-19; asemptomatik enfeksiyondan, ARDS, septik şok ve MODS' a kadar gidebilen şiddetli klinik tablolara neden olabilir (81). Asemptomatik vakalar Covid-19 hastalarının yaklaşık olarak %20' den fazlasını oluşturmaktadır. Farklı çalışmalar; tanı almamış ve asemptomatik vakaların yüzdesinin %9,2- %69 arasında değiştiğini göstermiştir. Asemptomatik vakalarla semptomatik vakaların üst solunum yollarındaki viral yüklerinin benzer olduğu ve bu vakaların Covid-19' un bulaşıcılığı için primer kaynak oluşturduğu belirtilmektedir. Ayrıca, asemptomatik vakaların yaklaşık olarak %50' sinde akciğer tutulumu olduğu toraks BT (bilgisayarlı tomografi) değerlendirmeleri ile gösterilmiştir (82, 83).

Covid-19 ilişkili en sık saptanan semptomlar ateş ve solunumsal semptomlardır. En sık saptanan klinik semptomlar sırasıyla; ateş (%83), öksürük (%61), halsizlik (%37,9), balgam (%28,7), kas ağrısı (%18,6), dispne (%14,5), boğaz ağrısı (%14)'dır. Daha seyrek olarak ise, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar (ishal, bulantı, kusma, iştahsızlık) ve üst solunum yolu semptomları (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırık) görülebilmektedir (81).

Hastalık seyrinde pulmoner tutulum ön planda olmakla birlikte diğer sistem organlarında da tutulumlar gösterilmiştir. Hastalık klinik şiddeti ve organ tutulumlarına göre üç farklı grupta sınıflandırılmaktadır:

- Hafif hastalık: Pnömoni yok veya hafif pnömoni; vakaların %81' ini oluşturmaktadır.

- Şiddetli hastalık: Dispne, solunum sayısı >30/dakika, kan oksijen saturasyonu (SpO2) <%93, Pa02/FiO2 <300 ve/veya akciğerlerdeki infiltrasyonun> %50' den fazla olması; vakaların %14ünü oluşturmaktadır.

- Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya multipl organ yetmezliği; vakaların %5' ini oluşturur (84).

Tablo 3. DSÖ' ye göre Covid-19' a Bağlı Klinik Sendromlar (49)

Komplike Olmamış Hastalık: İlerlememiş üst solunum yolu enfeksiyonu olan hastalardır. Ateş, öksürük, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, miyalji ve boğaz ağrısı gibi semptomlar olabilir.
Ilımlı Pnömoni: Henüz ciddi pnömoni bulguları göstermeyen hastalardır.
Ciddi Pnömoni: Yetişkin ve ergenler için oda havasında SpO2 < % 90 veya solunum hızının dakikada 30 ve üzeri olması, çocuklar için ise nefes darlığına ek olarak santral siyanoz veya SpO2< %90 şikâyetlerinden biri olan hastalardır. Süt emememe, letarji veya konvülziyon da ciddi pnömoni göstergelerindendir.
ARDS: Yeni tanı konan veya bilinen solunumsal semptomları 1 hafta içinde kötüleşen hastalardır. Bu hastaların akciğer görüntülemelerinde bilateral opasiteler, efüzyonlar veya kollapslar olabilir. PaO2/FiO2 oranına göre hafif/ orta/ ciddi ARDS tanımı söylenebilmektedir.
Sepsis: Enfeksiyon derecesiyle uyumsuz, ölümcül olabilen organ disfonksiyonudur. Hastalarda hızlı sepsis tanısı için qSOFA* testi bakılabilmektedir. Bu testte 3 kriterden 2' sinin olması durumunda sepsis tanısı konabilmektedir. Bu kriterler: Hipotansiyon (Sistolik kan basıncı <100 mmHg), Glaskow Koma Skoru' nun 15' ten küçük olması ve solunum sayısı> 22/dk olmasıdır.
Septik Şok: Sepsis tablosuna ek olarak yeterince volüm replasmanına rağmen ortalama arter basıncının 65 mmHg tutulabilmesi için sürekli vazopressör desteği gerektiren dirençli hipotansiyon ve kan gazında laktat> 2 mmol/l olması durumuna denilmektedir.

*Qsofa: Quick SOFA

2.10.1. Pulmoner Tutulum

Covid-19, birçok organ tutulumu yapabilmekle birlikte ön planda pulmoner tutulum ile seyreder. Akciğer tutulumu olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi ateş, öksürük, dispne gibi semptomlarla da hastaneye başvurabilirler (82). Covid-19 olgularının yaklaşık %25' inde pnömoni gelişmektedir (85).

Covid-19 pnömonisinin pulmoner komplikasyonları solunum yetmezliği ve ARDS' dir (86). Covid-19 pnömonisi tanısı alarak hospitalize olan hastaların ise %12-%24' ünde invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaktadır (87, 88). İnvaziv mekanik ventilatör ihtiyacı genellikle semptom başlangıcından yaklaşık ortalama 14 gün sonra ortaya çıkmaktadır (89). Mekanik ventilatördeki hastalarda mortalite oranı ise %65-%88 arasında değişmektedir (90). İleri yaş ile beraber mekanik ventilatördeki hastaların mortalitesi artmaktadır. New York' ta geniş bir seride invaziv mekanik ventilatör desteğindeki 18-65 yaş arası vakalarda mortalite %76 iken 65 yaş üstü grupta %97 olduğu bildirilmiştir (87).

Covid-19 pnömonisi tanısı alarak hospitalize olan hastalarda yaklaşık %20 oranında ARDS gelişmektedir (91). Covid-19 ilişkili ARDS semptomların başlangıcından yaklaşık olarak 8-9 gün sonra gelişebilmektedir. Ayrıca CRP yüksekliği, nötrofili ve lenfopeni invaziv mekanik ventilasyon desteğine ihtiyacı olan ARDS hastalarında daha fazla görülmektedir (92). Covid 19' a bağlı ARDS akciğerlerde diffüz alveolar hasar ile seyreden tipik patolojik değişiklerle karakterizedir. Uzun dönem izlemde akciğerlerde fibrozise bağlı bulgular görülebilmektedir (92). Tipik ARDS' de vasküler tutulum nadiren görülebilmekte iken Covid 19' a bağlı ARDS gelişen hastaların çoğunda görülmektedir (93). Covid 19' a bağlı ARDS diğer nedenlerle gelişen ARDS' lerden daha kötü prognoza sahiptir. Tipik ARDS mortalitesi %35-%40 arasında iken, Covid 19' a bağlı ARDS' nin mortalitesi %65-%94 arasında değişmektedir (94). Covid-19' a bağlı ARDS SARS-CoV2' nin diğer ekstrapulmoner komplikasyonları ile de doğrudan bağlantılıdır. ARDS hastalarında izlemde akut böbrek hastalığı (ABH), karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kardiyomiyopati, perikardit, perikardiyal effüzyon, aritmi gibi ciddi

kardiyak komplikasyonları da içine alan diğer sistem komplikasyonları daha sık görülmektedir. Bu komplikasyonların ortaya çıkması kötü prognoz göstergesidir (95).

İmmobilizasyon, sistemik inflamatuar yanıt, koagülasyon aktivasyonu ve fibrinolizde baskılanma gibi faktörler nedeniyle Covid-19 seyrinde yaklaşık olarak %15 oranında pulmoner tromboemboli (PTE) görülebilmektedir (96). Bu oran mevsimsel ve pandemik influenza seyrinde görülen orana (%3) nispeten oldukça yüksektir. Ayrıca Covid-19 hastalarındaki PTE' de mortalite oranı %45 olup, diğer vakalarda görülen PTE mortalite oranı (%4) ile kıyaslandığında ciddi olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (96). PTE gelişen grupta yoğun bakımda yatış oranının ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının daha yüksek olduğu, PTE gelişmeyen gruba göre D-dimer seviyelerinde anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (97). Bu nedenle D-dimer yüksekliği pnömoni şiddetinin yanında PTE riskini öngörebilen bir marker olarak değerlendirilebilir (97). Yüksek mortalitesi ve prognoz üzerine olumsuz etkileri sebebiyle klinisyenler Covid-19 seyri sırasında gelişebilecek PTE açısından dikkatli olmalı ve gerekli proflaktik tedavileri geciktirmemelidir.

2.10.2. Ekstrapulmoner Tutulum

Covid-19 sıklıkla solunum sistemi patolojilerine yol açmaktadır. Fakat hastalık seyri sırasında akciğer dışı organ tutulumları da görülebilmektedir. Covid 19' a bağlı olarak gelişen ekstrapulmoner durumlar; trombotik komplikasyonlar, miyokardiyal disfonksiyon ve aritmiler, akut koroner sendrom, akut böbrek hasarı, gastrointestinal semptomlar, hepatik hasar, hiperglisemi ve ketozis, nörolojik bulgular ve dermatolojik komplikasyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Covid-19' a bağlı olarak gelişen bu ekstrapulmoner durumlar akciğer tutulumu olmaksızın da görülebilmektedir (98).

2.10.2.1. Kardiyak Tutulum

Covid-19' a bağlı kardiyak komplikasyonlar %8,9-%52 oranında görülmektedir. Kardiyak tutulum birçok farklı mekanizmayla ortaya çıkabilmektedir. Direkt viral hasar, hipoksemi, unstabil hemodinamik durum ve hipoperfüzyon, aşırı sistemik inflamatuar yanıt, endojen katekolamin üretiminin artışı ve ilaç ilişkili toksik durumlar kardiyak hasar gelişimi üzerine etkili olmaktadır (99). Covid-19 ilişkili

kardiyak komplikasyonlar sırasıyla; kalp yetmezliği (%23-%52), akut kardiyak hasar (%8-%12), aritmi (%8,9-%16,7) ve daha nadir olarak kardiyojenik şok, akut miyokardit şeklindedir (99).

Kardiyak tutulumu olan Covid-19 vakalarında mekanik ventilasyon ihtiyacının daha fazla olduğu ve kardiyak hasar gelişmeyen vakalara göre mortalite oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (11). Çin' in Wuhan şehrinde hastaneye yatırılan 400 hasta üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, Covid-19 hastalarının yaklaşık beşte birinde kardiyak tutulum geliştiğini ve bu durumun da hastalardaki mortalite hızını artırdığı söylenmiştir (100).

Covid-19 nedeniyle gelişen kalp kasının ani ve şiddetli inflamasyonu, aritmilere neden olur ve kalbin etkin bir şekilde kan pompalama fonksiyonunu bozar (101). Bu nedenle, KVH öyküsü olan HT olguları, normal bireylere göre daha fazla ölüm riski altındadır. Akciğerlerdeki travmaya bağlı oksijen eksikliği, kalp ve diğer vasküler yapılara zarar verir (102). Ayrıca, hastaların kardiyak arterlerindeki lipojenik plaklar ateş ve inflamasyon nedeniyle unstabil hale gelebilir ve bu da vasküler obstrüksiyona ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir (5).

2.10.2.2. Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal tutulum %9,2-%26,8 aralığında görülmekte olup en sık iştahsızlık, ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı şeklinde semptom vermektedir. ACE-2 reseptörleri duedonal epitel, rektal epitel ve endotelyal hücrelerde, gastrik glandular hücrelerde ve ek olarak ince barsakta enterositlerde bol miktarda bulunmaktadır (99). Bu nedenle, SARS-CoV2 solunum yolu örneklerinin yanı sıra fekal örneklerde, özefageal, gastrik, duedonal ve rektal materyallerde de saptanabilmektedir (103). Ağır seyirli Covid-19 vakalarında gastrointestinal semptom bulunma oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (104).

Ayrıca SARS-CoV2’ nin fekal materyalde, solunum yolları materyalinde negatifleştikten sonra da saptanabileceği bildirilmiş olup hastalık başlangıcından itibaren otuz üç güne kadar fekal materyalde pozitiflik görüldüğü gözlenmiştir (104). Covid-19 seyri sırasında, solunum sistemi bulguları ve ateş yüksekliği olmadan izole gastrointestinal semptomlar da görülebilmektedir (104). Bu nedenle klinisyenler

Covid-19' un yaygın nonspesifik gastrointestinal semptomlarla da seyredebildiğini ve hastalık seyri boyunca fekal materyaller aracılığı ile de bulaşın gerçekleşebileceğini unutmamalıdır.

Covid-19 hastalarının bazısında akut viral hepatit de gözlenmiştir (105, 106). Covid-19 seyrinde %16,1-%53,1 oranında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, aspartat aminotansferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde artış görülmektedir. Karaciğerde meydana gelen hasar SARS-CoV2' nin karaciğer hücreleri üzerindeki direkt sitopatik etkisi nedeniyle olmaktadır (99). Ayrıca buna ek olarak immün aracılı inflamasyon, pnömoniye bağlı olarak gelişen hipoksi de karaciğer hasarına katkı sağlayarak kritik hastalarda karaciğer yetmezliği gibi tabloların ortaya çıkmasına neden olabilir (107).

Hafif seyirli vakalarda Covid-19 ilişkili karaciğer hasarı herhangi bir tedavi gerektirmeden kendiliğinden düzelmektedir. Covid-19' a bağlı hepatik tutulumun kronik karaciğer hasarı gibi durumlar varlığında prognoz üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (107).

2.10.2.3. Nörolojik Tutulum

Şiddetli Covid-19 olgularının %36' sında nörolojik bulgular olduğu belirtilmiştir (90). Covid-19 seyrinde görülen nöromüsküler hasarın iskelet kasında ve sinir sistemindeki ACE-2 reseptörleri ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ek olarak diğer organ tutulumlarında olduğu gibi direkt viral hasarın yanı sıra, iskemik hasar ve aşırı inflamatuar yanıt da nöromuskuler sistem hasarı üzerine etkili olmaktadır. SARS-CoV2' nin nörolojik semptom ve bulguları üç temel klinik şekilde görülebilir (108);

- Santral sinir sistemi bulguları; baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, akut serebrovasküler olay (SVO), nöbet, ensefalopati
- Periferik sinir sistemi bulguları; tat ve koku duyusunda azalma, nevralji
- İskelet kas hasarı

Hastalık şiddetinin nörolojik komplikasyon sıklığını artırdığı gösterilmiştir. Ağır seyirli Covid-19 hastalarında akut SVO, bilinç bulanıklığı ve iskelet kas hasarı

gibi nörolojik tutulumların görülme oranı daha fazladır (109). Ayrıca Covid-19 nedeniyle ortaya çıkan meningoensefalit ve Guillain–Barre sendromu olguları bildirilmiştir (110, 111).

Terapötik sonuçlar, viral ensefalit tedavisi gören hastalarda nörolojik semptomların giderek azaldığını ortaya çıkarmıştır (112).

2.10.2.4. Renal Tutulum

Şiddetli seyreden Covid-19 olgularında renal fonksiyonlarda bozulma sıklıkla görülmektedir. Renal tutulumun en sık ortaya çıkış şekilleri sırasıyla proteinüri, hematüri, akut böbrek hasarı, elektrolit bozuklukları (hiperkalemi, hiponatremi vb.), metabolik asidoz şeklindedir.

Tübüler epitelyal hücreler, endotelyal hücreler ve podositlerde bulunan ACE-2 reseptörleri böbrekleri de SARS-CoV2 virüsünün hedefi haline getirebilmektedir. Covid-19 nedeniyle yaşamını yitirmiş olan hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda renal dokuda, mikroskobik ve immunohistokimyasal incelemeler ile birtakım değişiklikler olduğu ortaya konmuştur (113).

İnflamatuar sitokinler, renal inflamasyon ve vasküler geçirgenlikte artışa neden olarak Covid-19 hastalarında epitelyal ve tübüler disfonksiyonu indüklerler ve böylece ABH gelişimine katkıda bulunur (113, 114). Glomerüler hasar ise viral antijenlerin immün kompleksleri veya virüs ile indüklenen bir takım immünolojik mekanizmalar aracılığıyla meydana gelmektedir.

Covid-19 seyrinde en sık rastlanan renal fonksiyon bozukluğu hafif-orta şiddetli proteinüridir (115). Yaklaşık üç haftalık izlemde proteinüri ve hematürinin büyük ölçüde düzeldiği görülmüş, fakat hospitalize hastalarda mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörü oldukları gösterilmiştir (113, 116).

ABH, covid-19'un sık görülen bir komplikasyonu olup mortaliteyi artıran önemli bir faktördür. Covid-19 nedeniyle hospitalize edilen hastalarda ABH insidansı %0,5-%37 arasında değişmektedir (98, 117, 118). ABH sıklıkla kritik hastalarda (ARDS, invaziv mekanik ventilasyon gereği vb.), ileri yaş grubunda, HT ve DM gibi komorbiditesi olanlarda bireylerde gelişmektedir (19,120).

Son dönem böbrek yetmezliği olan ve renal transplant öyküsü olan vakalarda normal popülasyona göre Covid-19' un mortalitesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (98).

Renal disfonksiyonun erken saptanması ve sonrasında da uygun hemodinamik destek sağlanması, nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması Covid-19 prognozu için pozitif katkı sağlayabilir.

2.10.2.5. Dermatolojik Tutulum

Covid-19 seyrinde cilt bulguları görülebilmektedir. Dermatolojik bulgular ilk olarak İtalya'da tek merkezli bir çalışmada, hastalığın tespiti öncesi son iki hafta içinde herhangi bir ilaç maruziyeti olmayan ve Covid-19 nedeniyle hospitalize olan hastalarda %20 oranında olduğu bildirilmiştir (121).

En sık cilt bulguları; makülopapüler döküntü, vezikül, ürtiker benzeri lezyonlar ve akrokutanöz lezyonlar olarak açıklanmıştır. Hastalığın seyri sırasında görülen çoğu cilt lezyonunun kendi kendini sınırladığı ve Covid-19 şiddeti ile dermatolojik tutulum arasında bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (98, 121).

2.10.2.6. Hematolojik Tutulum

Covid-19 hastalarında bazı laboratuvar anormallikleri ve tromboembolik komplikasyonlar görülebilmektedir. Lenfopeni majör laboratuvar bulgusu olup %67-%90 oranında ortaya çıkmaktadır ve şimdiye kadar yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (98). Lökositoz ve nötrofili de negatif prognostik gösterge olarak kabul edilmiştir fakat lenfopeniye nispeten daha az görülmektedir (98). Trombositopeni ise %5-%36 oranında görülmekte ve varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (98).

Koagülasyon bozuklukları ve trombotik komplikasyonların kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (99). Trombotik komplikasyonlar özellikle kritik hastalarda daha sık görülmektedir. Yoğun bakımda tedavi gören hastalarda trombotik komplikasyon görülme sıklığı %36 olup bunların %27' si venöz tromboembolizm (VTE), %3,7' si arteriyel trombotik olay şeklinde meydana gelmektedir (122).

Virüsün ACE-2 reseptörüne bağlanması ile ilişkili olarak endotelyal hücre hasarı VTE riskini arttırmaktadır. Ayrıca ciddi hastalarda artmış inflamatuar mediatörlerin salınımı, immunglobulin uygulamaları gibi durumlar kanın viskozitesini arttırarak bu duruma zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle tromboprofilaksi uygulanması Covid-19 hastalarında oldukça önemlidir (123). Fakat ciddi seyirli olan vakalarda antikoagülan tedaviye rağmen tromboembolik olaylar %19-%22 gibi yüksek oranlarda görülebilmektedir (98).

SARS-CoV2 enfeksiyonu olan hastalarda trombosit yapısının büyük ölçüde bozulduğu, pulmoner veya yaygın tromboz geliştirme risklerinin arttığı bilinmektedir. Altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte koagülopatinin inflamatuar ve protrombotik faktörler, endotel hasarı ve bunlara bağlı olarak gelişen karmaşık bir mekanizmayla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ağır hastalığa sahip bir takım hasta grubunda fibrinolitik yolun aktivasyonu, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketilmesi sonucu Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC) gelişebildiği gösterilmiştir. Hastalarda DIC gelişmesi durumunda da trombosit sayısı azalır, trombosit hacmi artar ve fibrinojen düzeyleri artar. Tüm bunlar da SARS-CoV2 enfeksiyonu için kötü prognostik belirteçlerdir (99).

2.10.2.7.Endokrinolojik Bulgular

Covid-19 hastalarında altta yatan endokrinolojik hastalıkların varlığından bağımsız olarak bir takım hormonal bozukluklar görülebilmektedir. Hiperglisemik kontrolün bozulması, öglisemik ketozis veya klasik diyabetik ketozis gibi glukoz metabolizmasında bozukluklar ortaya çıkabilir. Hastalığın seyri sırasında, hastalarda altta yatan diyabet olmasa da ketozis meydana gelebilmektedir (124).

Covid-19 kortizol metabolizmasında da birtakım bozukluklara neden olabilmektedir. SARS-CoV2 ACTH' a bağlanan antikorları taklit eden bazı aminoasitlerin sentezlenmesine neden olarak kortizol eksikliğine yol açabilir. Ayrıca ACE-2 reseptör ekspresyonu ile ilişkili olarak; adrenal bezde nekroz, geri dönüşümlü hipofizit veya direkt hipotalamik hasar ile hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın bozulmasına neden olur ve kortizol salınımını etkileyebilir (125).

2.11. Laboratuvar Bulguları

SARS-CoV2 virüsü hücre içine girdikten sonra hızlı bir şekilde çoğalmaya başlar. Vücudumuz bu çoğalmaya yanıt olarak interferonlar, kemokinler, interlökinler ve tümör nekrozis faktör salgılar. Bu hızlı yanıtla birlikte immün yanıt kontrolsüz bir şekilde tetiklenmektedir ve bu durum da mortaliteye sebep olabilen sitokin fırtınasına yol açabilmektedir. Hastalık seyri ciddi olan hastalarda ilerleyici inflamasyon, lenfopeni ve hiperkoagülasyon meydana gelebilmektedir (126).

Hastaların çoğunda CRP yüksekliği tespit edilmiş olup bazı hastalarda karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği (ALT, AST yüksekliği) görülebilmektedir. Artan D-dimer ve protrombin zamanı (PT) düzeyleri yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyan yani ciddi seyirli hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür (58,127). Özellikle D-Dimer değerinin >1 g/ml saptanması, hastanede yatırılan hastalarda mortalite için bağımsız bir gösterge olarak bulunmuştur (11).

Prokalsitonin düzeyi, sekonder bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda yüksek bulunmaktadır (11).

SARS-CoV2' ye bağlı kardiyak hasar oluşan vakalarda, hipersensitif troponin-I (Hs-cTnI) düzeyi yüksek bulunmuştur. Hs-cTnI düzeyi 28 pg/ml ve üzerinde olan hastalarda mortalitenin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (11). Hs-cTnI düzeyinde artışın nedeni miyokard infarktüsü (MI), SARS-CoV2' nin miyokarda invazyonu veya ARDS olabilir.

Natriüretik peptidler dekompanse kalp yetmezliği ve ARDS'de artabilmektedir. Bu nedenle rutin bakılması önerilmemekte ve kalp yetmezliği düşünülen Covid-19 hastalarında bakılması önerilmektedir (94).

Tablo 4. Covid-19 İzleminde Önerilen Hematolojik Testler (94)

TEST	BULGULAR	KLİNİK YARAR
Tam kan sayımı	Lenfosit azlığı Eozinofil azlığı Nötrofil artışı	Lenfopeni semptomatik hastalarda ayırtedici özellik Artmış NLR kötü prognoz göstergesi
D-dimer	Artışı	Ciddi hastalık
Trombosit	Azalması	Kötü prognoz göstergesi
PT APTT	Artış	Koagülopati belirleme ve izlemede
Fibrinojen	Artışı Azalması	Artmış koagülopati DIC olasılığı

**NLR:nötrofil lenfosit oranı, PT:protrombin zamanı, APTT:aktive parsiyel tromboplastin zamanı*

Tablo 5. Covid-19 İzleminde Önerilen Biyokimyasal Testler (94)

TEST	BULGULAR	KLİNİK YARAR
Arteriyel kan gazı	Değişken	Ağır seyirli enfeksiyonla ilişkili hipoksi ve metabolik asidozu belirlemek ve izlemek
CRP	Artış	Kötü klinik yanıtla ilişkili
ESR	Artış	CRP ve ferritin ölçülemeyen durumlarda alternatif
Prokalsitonin	Artış	Sekonder bakteriyel enfeksiyonla ilişkili
Kardiyak troponinler	Artış	COVİD-19 ile indüklenen kardiyak hastalık ve kötü prognozla ilişkili
ALT, Bilirubinler	Artış	Tedavide karaciğer fonksiyonlarını etkilemesi söz konusu olan ilaçların kullanımı durumunda izlenmeli (örn; lopinavir/ritonavir)
Albümin	Azalma	Akut inflamatuar bir süreci ve/veya karaciğer disfonksiyonunu gösterir
Üre (BUN), kreatin	Artış	Kötü prognozla ilişkili
LDH	Artış	Kötü klinik yanıtla ilişkili
Ferritin	Artış	Kötü klinik yanıtla ilişkili
İnterlökin-6, İnterferon gama-indüklenen protein,presepsin	Artış	Araştırma amaçlı Kötü klinik yanıtla ilişkili (eğer valide bir klinik yöntem mevcutsa)

*(CRP: C-reaktif protein, ALT: alanin aminotransferaz, LDH: laktat dehidrogenaz)

2.12. Radyolojik Görüntülemeler

Covid-19 hastalığının etkin bir tedavisi olmadığı için salgın ile başa çıkmanın en iyi yolu enfekte hastaları erken dönemde tespit edip izole etmektir. Covid-19 ile enfekte olan bireylerin tespitinde kullanılan PCR testi hem yanlış negatif olarak sonuçlanabilmesi hem de nispeten geç sonuç vermesi nedeniyle erken izolasyon dönemini geciktirmektedir. Ayrıca özellikle bazı komorbiditeleri olan enfekte hastaların daha erken dönemde hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilmektedir. Bu hastalarda yakından takip ve gidişata bağlı olarak erken yoğun bakım desteği verilmesi

gerekebilmektedir. PCR testinin özellikle böyle hastalarda yanlış negatif olarak sonuçlanması, hastalarda enfeksiyon yönetimi sürecini kötü yönde etkilemektedir. Bu nedenle görüntüleme yöntemleri de şüpheli vakalarda hızlı tanı koymak ve pnömoni ciddiyetini belirlemek için kullanılmaktadır. Sağlık Bakanlığı önerisi ile komorbid hastalığı olmayan veya ciddi semptomları olmayan vakalarda ve özellikle çocuklarda ilk olarak posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) tercih edilmektedir (51). PAAG sensitivitesi %30-60 olduğundan (128) gerekli durumlarda istenen toraks BT olası vakaların erken döneminde daha duyarlı olmaktadır. Ayrıca toraks BT' de ciddi bulguları olan enfekte hastaların, hastanede yatırılarak izlem ve tedavisi önerilmektedir. Hastaların toraks BT görüntülerinin belli kategorilere ayrılması, sonuçları standardize edebilmek için gereklidir. Sağlık Bakanlığı tarafından Toraks BT sonuçları dört kategoriye ayrılmıştır (Tablo 6).

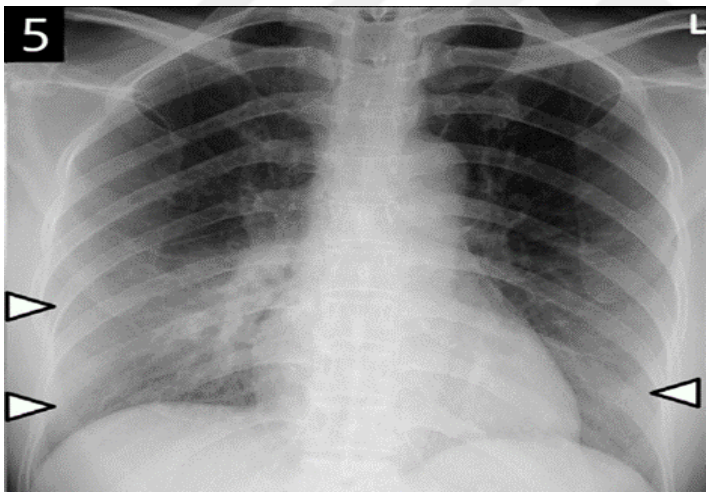
Tablo 6. Covid-19 Toraks BT Bulguları ve Raporlama Önerileri (51)

SINIFLANDIRMA	GEREKÇE	BT BULGUSU	ÖNERİLEN RAPORLAMA ŞEKLİ
TİPİK	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen görüntüleme bulguları	•Periferal, bilateral BCO* (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) •Multifokal yuvarlak BCO (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) • Ters hale veya organize pnömoninin diğer bulguları	COVID-19 pnömonisinin sık olarak bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur, ama influenza pnömonisi ve organize pnömoni benzer görünüm oluşturabilir.
BELİRSİZ	COVID-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme bulguları	Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: •Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (+/- konsolidasyon) •Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO	Bulgular COVID-19 pnömonisinde görülebilir, ama nonspesifiktir ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı hastalıkta izlenebilir
ATİPİK	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da daha önce raporlanmamış bulgular	Tipik veya belirsiz bulguların yoluğu ve aşağıdakilerin varlığı: •BCO' nun olmadığı lober veya segmental konsolidasyon •Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü) •Kavitasyon •İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon**	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi için atipiktir. Alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.
NEGATİF	Pnömoni bulguları mevcut değil	Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT COVID-19 hastalığının erken aşamalarında negatif olabilir)

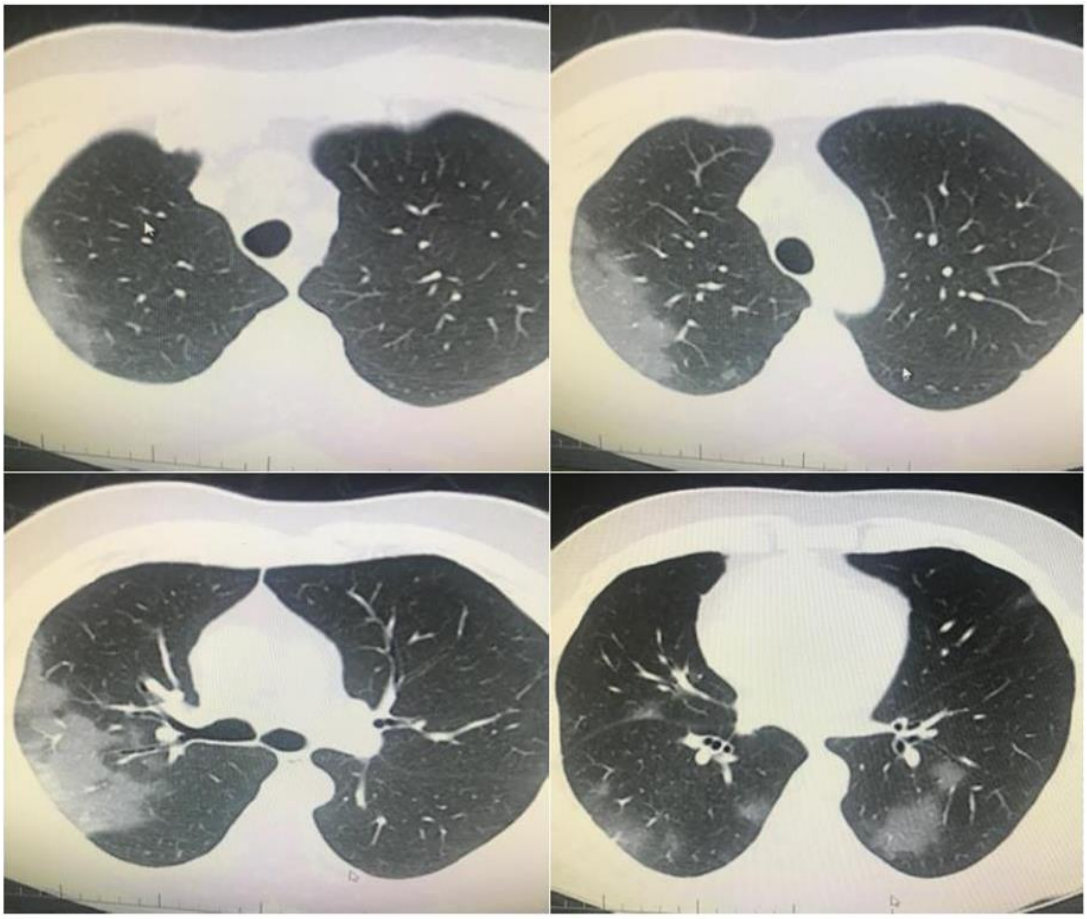
* BCO: Buzlu cam opasiteleri

**Buzlu cam alanlarının dışında septal kalınlaşma atipik bir özelliktir. Bunun plevral efüzyonla birlikteliği kalp yetmezliği gibi başka patolojileri öne çıkarabilir. Plevral efüzyon Covid-19 pnömonisinde ağır vakalarda görülebilen nadir bir bulgudur

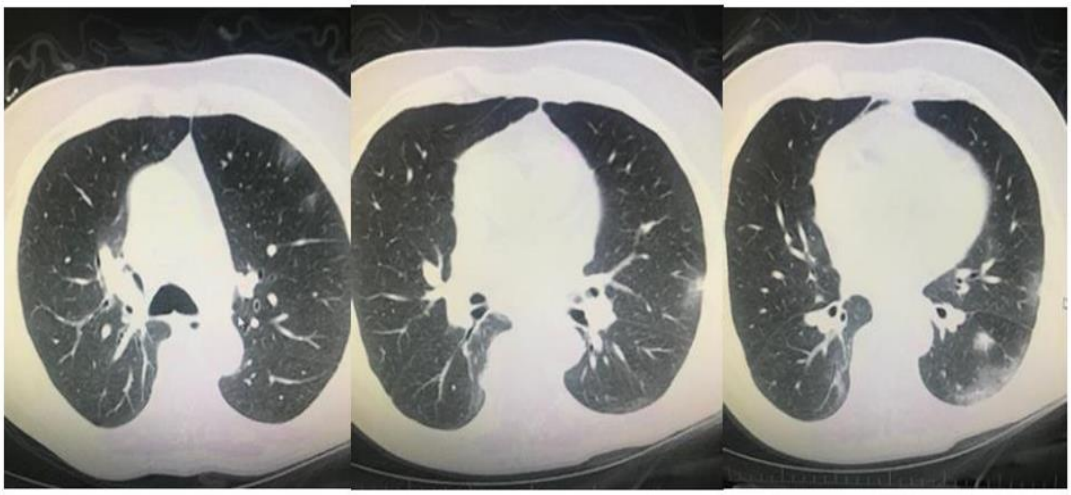
Toraks BT erken tanı, erken tedavi imkânının yanı sıra hastalık seyri sırasında durumu ağırlaşan Covid-19 enfekte hastalarda da önerilmektedir. Bu hastalarda genel durum kötüleşmesinin altında genellikle sekonder enfeksiyon, PTE ve Covid-19' un kardiyak tutulumu bulunmaktadır. Hastaların durumunda ciddileşme veya sekonder enfeksiyon düşündürecek bulguları yoksa izlem sırasında rutin toraks BT önerilmemektedir (1). Ayrıca toraks BT' nin kesin bir kontrendikasyonu olmamakla beraber gebelerde tomografinin sağlayacağı klinik yarar göz önüne alınarak fetüsün maruz kalacağı radyasyonu azaltmak için önlemler alınıp görüntüleme yapılabilmektedir.



Şekil 2: COVID-19 hastalığında posteroanterior direkt akciğer grafisi görüntüsünde bilateral, alt zonlarda tutulum (129)



Şekil 3: 72 yaşında bir erkek, PCR negatif, temaslı, toraks BT' sinde tipik Covid-19 pnömonisini düşündüren, her iki akciğerin multilobunda yaygın buzlu cam opasiteleri mevcut (129,130)



Şekil 4: KBH'sı olan 47 yaşında erkek, PCR pozitif, toraks BT' sinde bilateral periferik yamalı infiltrasyon, Şule Akçay arşivi (129)

2.13. Tedavi

Hafif hastalık tablosuyla başvuran hastaların bu dönemde hastanede yatırılarak takibi gerekmeyebilir ve hastalar evde izlem önerilerine göre takip edilebilir. Hastanede veya evde izlem gereksinimine vaka özelinde takip eden hekim tarafından karar verilir.

Evde veya hastaneye yatırılarak izlem kararı verilirken hastanın klinik tablosu, destek tedavisi gereksinimi, ağır hastalık tablosu gelişimi için risk faktörlerinin varlığı, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının iş birliğine uyup uyamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Aşağıda belirtilmiş ve hastalığın ağır seyrettiğini gösteren ölçütleri bulunan hastaların hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilir (51):

» Hafif-orta seyirli pnömonisi olup solunum dakika sayısı ≥24 ve SpO2 ≤%93 olanlar

» Hafif-orta pnömonisi olup, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı 10 x Normal değerin üst sınırı veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) saptananlar.

» Ağır pnömonisi olanlar (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı olanlar, solunum dakika sayısı ≥ 30, oda havasında SpO2 ≤%90, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumu olanlar)

» Hipotansiyon (<65 mmHg), taşikardi (> 100)

» Sepsis, septik şok

» Miyokardit, akut koroner sendrom, aritmi

» Akut böbrek hasarı

2.13.1. SARS-CoV2' ye Yönelik Tedavi (51)

SARS-CoV2 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen Covid-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz tespit edilmemiştir.

SARS' tan ve influenzadan elde edilen veriler doğrultusunda, antiviral tedavinin erken başlanmasının daha yararlı olduğunu düşünülmektedir. Bu nedenle

antiviral ilaçların mümkün olduğunca erken başlanması önerilmiştir. Covid-19 hastalarında olası tedavi seçeneklerinin kombine kullanımı, hasta özelinde ve var olan ilgili literatürün tümü değerlendirilerek düşünülmeli, kullanılan ilaçların etkileşimleri ve istenmeyen etkileri konusunda tedbirli olunmalıdır.

Tablo 7. Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin Covid-19 Olgularında Tedavi Önerileri

İlaç Adı	**Günlük Dozu, Verilme Yolu**	**Tedavi Süresi (gün)**
Favipiravir[1] 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün

[1] Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır

Tablo 8. Ayaktan İzlenecek Komplike Olmayan veya Hafif-Orta Pnömonisi Olan** Olası/Kesin Covid-19 Olgularında Tedavi Önerileri*

İlaç Adı	**Günlük Dozu, Verilme Yolu**	**Tedavi Süresi (gün)**
Favipiravir[1] 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün

NOT: *Nadir de olsa literatürde Covid-19 ve influenzanın ko-enfeksiyon şeklinde görülebildiği bildirilmektedir. Bu nedenle Covid-19 olgularında influenza tanısı doğrulanır ise tedaviye oseltamivir eklenmelidir. Bununla birlikte favipravirin influenzaya karşı da etkili olması nedeniyle favipiravir alan hastalara oseltamivir eklenmesi gerekmez.*

****** *a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (solunum sayısı <24, SpO2>93 oda havasında) b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar*

******* *a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı %90 üzerinde olan,*

b. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı 500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan,

c. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni (<%50 tutulum) bulgusu olan hasta

[1] Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Tablo 9. Yatış Endikasyonu Olan Covid-19 Olgularında Tedavi Önerileri

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Komplike olmayan* Olası/Kesin Tanılı Covid-19 Olgularında Tedavi		
Favipiravir[1] 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
Hafif-Orta Seyirli Pnömonili** (Ağır Pnömoni Bulgusu Olmayanlar) Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Favipiravir[1], [2] 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün
Ağır Pnömonili*** Olası/Kesin Covid-19 Olgularında Tedavi		
Favipiravir[1], [2] 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün

NOT: Nadir de olsa literatürde Covid-19 ve influenzanın ko-enfeksiyon şeklinde görülebildiği bildirilmektedir. Bu nedenle Covid-19 olgularında influenza tanısı doğrulanır ise tedaviye oseltamivir eklenmelidir. Bununla birlikte favipravirin influenzaya karşı da etkili olması nedeniyle favipiravir alan hastalara oseltamivir eklenmesi gerekmez.

** a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı %93 olan)*

b. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar

*** a. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı %90 üzerinde olan,*

b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif/orta (<%50 tutulum) pnömoni bulgusu olan hasta

c. Hastanede yatırılarak izlenmesi gereken pnömonili hastalarda Favipravir tedavisi 10 güne uzatılabilir.

**** a. Takipnesi olup (≥ 30/dakika), oda havasında SpO2 düzeyi ≤ %90 olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın (>%50 tutulum) pnömoni bulgusu saptanan hasta*

b. Hastanede yatırılarak izlenmesi gereken pnömonili hastalarda Favipravir tedavisi 10 güne uzatılabilir.

c. Oksijen ihtiyacı olanlarda 6mg/gün deksametazon (veya eşdeğeri glukokortikoidler örneğin 40 mg/gün prednisolon veya 32 mg/gün metilprednisolon) 10 gün kadar kullanılabilir.

On gün süreyle kullanılan kortikosteroidler adrenal süpresif bir etki yapmadığından, tedavi sonunda doz azaltma şeması uygulanmadan kesilebilir.

[1] Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

[2] >50 yaş ve komorbiditesi olan hastalarda favipiravir dozu 2X1800 mg yüklemeyi takiben 2X800 mg, toplamda 10 gün olacak şekilde uygulanabilir.

2.13.1. Diğer Tedaviler

Antibiyoterapi: Yapılan çalışmalarda komplike olmamış vakalarda antibiyotik tedavisi verilmemesi, hastaların semptomatik tedavi ile takibi önerilmektedir. Hafif-orta seyirli pnömonilerde de klinik olarak anlamlı bakteriyel koenfeksiyon şüphesi olmadıkça antibiyoterapi önerilmemektedir. Covid-19 hastalarında antibiyoterapi üzerine Hollandalı çalışma grubunun hazırladığı rehber

önerilerinde, bütün Covid-19 hastalarında antibiyotik kullanımının kısıtlı olması önerilmiştir. İstisna olarak ağır seyirli, immünsüprese hastalar, radyolojik ve laboratuvar bulgularının bakteriyel koenfeksiyonu desteklediği hastalarda antibiyoterapi önerilmiştir (131).

Kortikosteroidler: Mevcut DSÖ klavuzu kortikosteroidlerin SARS-CoV2' ye bağlı akciğer hasarı veya şokta kullanımını önermemektedir. Covid-19 Surviving Sepsis Rehberi, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan Covid-19' a bağlı ARDS olgularında, yıkıcı inflamatuar yanıtı azaltmak ve tedavi etmek amacıyla kortikosteroid kullanımını önermektedir (132).

İmmün (konvelesan) Plazma Tedavisi: Yapılan çalışmalara göre immün plazmanın etkiniliği net olarak bilinmemekle beraber güvenli bir destekleyici tedavi olduğu söylenmektedir (133, 134). Özellikle immünsüprese hastalarda ve tedaviye erken başlanması durumunda yararlı olabileceği söylenmektedir (135).

Antikoagülan Tedavi: VKİ <30 kg/m² olan, VTE riski taşımayan, ARDS tablosunda olmayan olgularda standart doz düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) profilaksisi önerilmektedir (136, 137). Yoğun bakımda takip edilen ve inflamatuar belirteçleri artmış olan olgularda, VKİ>30 kg/m² olan hastalarda trombotik risk faktörü taşısın ya da taşımasın ara doz antikoagülan ile tromboflaksi uygulanabilir (136-138). Yeni nesil antikoagülanlar profilakside rutin olarak önerilmemektedir.

Vitamin D ve Vitamin C: D vitamini, yağda çözünen bir vitamin olup güneş ışınlarının ciltle teması sonrası ciltte sentezlenmektedir. Ayrıca bazı gıdalarda düşük oranda bulunabilmektedir. D vitamini immün sistem için oldukça önemli bir rol oynamaktadır. D vitamini eksikliğinin, influenza ve diğer solunum yolu enfeksiyonlarının ciddi seyirli geçmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle zarflı virüslere karşı gelişen immün yanıtta özel bir role sahiptir ve SARS-CoV2 de zarflı bir virüs olduğundan D vitamini seviyesi ve Covid-19 enfeksiyonunun şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Bir sistematik derlemede dokuz çalışma incelenmiş ve bunların %77,8' inde D vitamini eksikliğinin Covid-19' un prognoz ve mortalitesini etkilediği görülmüştür (139).

Vitamin C, güçlü bir antioksidan olup hücresel bağışıklık, endotelyal fonksiyon, kollojen ve nörotransmitter sentezi için gerekli bir vitamindir. Yapılan bir çalışmada ARDS' de C vitamininin mekanik ventilasyon ihtiyacını ve yoğun bakım

kalış süresini anlamlı olarak düşürdüğü görülmüştür (140). Yapılan bu çalışmalar C vitaminin Covid-19 tanılı hastalarda olumlu etki oluşturabileceğine dair hipotezlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Yüksek doz C vitamininin Covid-19 seyrine etkisini araştırmak için yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, benzer komorbiditeleri ve laboratuvar sonuçları olan hastalar kontrol ve deney grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna lopinavir/ritonavir ve hidroksiklorakin tedavisi, deney grubuna ise bu tedavinin yanı sıra yüksek doz C vitamini (6 gr/gün) verilmiştir. Tedavinin üçüncü gününde C vitamini alan grupta vücut sıcaklığı daha düşük ve SpO2 daha yüksek saptanmıştır; fakat iki grup arasında yoğun bakım yatış süresi ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (141).

3.CURB-65 SKORU

CURB-65 skoru pnömoni hastalarının tedavisinin ayaktan ya da servis/yoğun bakım takibi şeklinde düzenlenmesi için kullanılan bir skorlama sistemidir. Hastalığın ciddiyet durumuna göre tedavi planı yapılmasını sağlar.

Tablo 10. CURB-65 Skoru

SEMPTOM	PUAN
Konfüzyon	1
Üre >7 mmol/L	1
Solunum sayısı ≥ 30/dk	1
SKB <90mmHg, DKB ≤60 mmHg	1
Yaş ≥ 65 yıl	1

(SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı)

- 0-1 puan: Düşük risk, ayaktan tedavi
- 2 puan: Orta risk, klinisyen kararına göre ayaktan ya da hastaneye yatarak tedavi
- ≥ 3 puan: Yüksek risk, hastaneye yatarak tedavi (4-5 puan: yoğun bakım takibi)

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Kasım 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında acil servisimize Covid-19 semptom ve bulgularıyla başvuran 26.719 hastadan Covid-19 tanısı PCR testi ile konulmuş ve toraks BT' sinde pnömoni ile uyumlu görüntüsü olan 500 hasta dahil edildi. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi' ne uygun şekilde yapılmış olup etik kurul onayı E1-20-1283 No'lu karar ile Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurul'undan alınmıştır.

Hastalarda klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının yanı sıra CURB-65 skoru ile birlikte ortalama trombosit hacminin kullanımının yatış yeri ve 28 günlük mortalite ilişkisi değerlendirildi. Verilerin standart bir **ş**ekilde toplanabilmesi için veri toplama formu kullanıldı.

Araştırmacılar, hastalarımızdan elde edilen **konfüzyon, üre değeri, solunum hızı, kan basıncı ve yaş durumu ile beraber ortalama trombosit hacmi değerini ve diğer vital bulgularını** çalışma formuna kaydettiler. Hastaların acil servise kabulünden itibaren 28 gün içindeki mortaliteleri araştırıldı. Hastaneye yatırılan hastaların sağ kalım durumlarına bilgi yönetim sistemi üzerinden, taburcu edilen hastaların ise bilgi yönetim sisteminde kayıtlı telefon numaraları üzerinden ulaşıldı ve durumları öğrenildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

-Acil servise Covid-19 semptomları ile başvurmak

-18 yaş ve üzerinde olmak

-PAAG ve/veya BT ile viral pnömoni görüntüsüne sahip olmak

-Covid-19 için PCR testi pozitif olmak

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

-18 yaş altında olan hastalar

-Acil servise kardiyak arrest olarak gelen hastalar

3.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmamızın istatistiksel analizleri IBM SPSS for Windows 16.0 Paket Programı ile yapılmıştır. Kategorik verilerin frekans dağılımları Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi ile analiz edilmiştir. Sürekli verilerin dağılım analizi Shapiro-Wilk testi ile yapılmış olup normal dağılıma uymayan verilerin iki grup arasında ortancalarının karşılaştırılması için Mann Whitney-U testi ve ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmaları için ise Kruskall Wallis testi kullanılmıştır. Bu test sonucunda verilerin ortancası, IQR, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. Kruskall Wallis testi sonucunda subgrup analizleri için Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan verilerin iki grup arasında ortalama karşılaştırılması için Independent Samples-t testi kullanılmış ve bu test sonucu ortalama ve standart sapma ile ifade edilmiştir. Primer analizlerin sonucnda $p<0,05$ düzeyinde farklılık olan parametreler ile çoklu lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu analiz sonucu mortalite için bağımsız belirteç olarak tespit edilen parametreler için ROC analizi yapılmış ve duyarlılık, özgüllük gibi tanısal istatistikler ile analiz tamamlanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değeri kullanılmış ve $p <0,05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

1. Demografik Bulgular

Bu bölümde; acil servise başvuran, Covid-19 enfeksiyonu tanısı alan, PCR testi pozitif ve toraks BT' de akciğer tutulumu olan hastaların MPV ve CURB-65 skorunun 28 günlük mortalite ve yatış yerini öngörmedeki etkisini değerlendirmek amacıyla elde edilen bulgular istatistiksel analizler doğrultusunda tablolarla sunuldu. Çalışmada ayrıca hastaların acil servise başvurusu sırasındaki vital bulguları, laboratuvar bulguları, acil servise başvuru şekli, solunum desteği tedavisi, komorbiditeleri, yaş ve cinsiyeti, semptomları, BT bulguları da değerlendirildi. Ayrıca bu verilerin mortalite ile ilişkisi araştırıldı.

Tablo 11' de gösterildiği gibi toplam 500 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda hastaların 279 (%55,8)' u erkek, 221 (%44,2)' i kadındı. 500 hastanın 49 (%9,8)' u 28 gün içinde vefat etmiş, 451 (%90,2)' inde ise 28 gün içinde ölüm gerçekleşmedi. Çalışmamızın sonuçlarına göre kadın hastaların %7,7' si ve erkek hastaların ise %11,5' i vefat etti. Mortalite grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,158).

Tablo 11. Cinsiyet ve mortalite ilişkisi

		Total		28 GÜNLÜK MORTALİTE				p-value
				Yok		Var		
		n	Sütun- %	n	Satır-%	n	Satır-%	
Total		500	100,0%	451	90,2%	49	9,8%	
Cinsiyet	Erkek	279	55,8%	247	88,5%	32	11,5%	0,158
	Kadın	221	44,2%	204	92,3%	17	7,7%	
Ki-Kare testi								

Çalışmamızda 28 günlük mortalite açısından istatiksel olarak yaş faktörü anlamlı saptandı (p<0,01) ve tablo 12'de gösterildi. Çalışmamıza dahil edilen

hastaların yaş ortalaması 64±14 yıl bulundu. 28 gün içinde vefat etmeyen hastalarda yaş ortalaması 63±14 yıl, ve 28 gün içinde vefat eden hasta grubunda ise ortalama yaş 75±10 yıl olarak bulundu, farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001).

Tablo 12.Mortalite ve Yaş ilişkisi

	Total							28 GÜNLÜK MORTALİTE													
								Yok							Var						
	Mean	SD	Med	25	75	Min	Max	Mean	SD	Med	25	75	Min	Max	Mean	SD	Med	25	75	Min	Max	p-value
Yaş	64	14	65	55	74	19	98	63	14	63	53	73	19	98	75	10	74	67	83	49	92	<0,001*
Mann Whitney-U test *Independent Samples-t test																						

Tablo 13' te gösterildiği üzere çalışmamızda ayrıca hastaların komorbiditeleri ve bunların 28 günlük mortalite üzerine etkisi incelendi, bulgular tablo 12' de gösterildi. Yapılan istatistiksel analizler sonucu, çalışmaya dahil edilen hastaların 28 günlük mortalitesi açısından KAH, HT, kanser/immünsüpresyon, KKY ve SVO özgeçmişi olması anlamlı saptandı (p<0,05). Çalışmamızda 103 (%20,6) hastanın KAH' ı mevcut olup bu hastaların 20 (%19,4)' si 28 gün içinde vefat etti. Çalışmaya dahil edilen hastaların 249 (%49,8)' unda HT tanısı mevcut olup bu hastaların 32 (%12,9)' si 28 gün içinde vefat etti. 500 hastanın 54 (%10,8)' ünde kanser/immünsüpresyon öyküsü olup bu hastaların 11 (%20,4)' inde 28 gün içinde Covid-19 mortal seyretti. Hastaların 30 (%6)' u KKY tanılı olup bu hastaların da 7 (%23,3)' si 28 gün içinde vefat etti . Çalışmaya dahil edilen 500 hastanın 21 (%4,2)' inde SVO öyküsü mevcut olup bu 21 hastanın da 8 (%38,1)' i 28 gün içinde vefat etti.

Tablo 13. Mortalite ve Ek Hastalık İlişkisi

		Total		28 GÜNLÜK MORTALİTE				
				Yok		Var		
		n	%	n	%	n	%	p
Total		500	100,0%	451	90,2%	49	9,8%	
KAH	Yok	397	79,4%	368	92,7%	29	7,3%	<0,001
	Var	103	20,6%	83	80,6%	20	19,4%	
Respiratuvar Hastalık*	Yok	434	86,8%	393	90,6%	41	9,4%	0,496
	Var	66	13,2%	58	87,9%	8	12,1%	
DM	Yok	342	68,4%	306	89,5%	36	10,5%	0,422
	Var	158	31,6%	145	91,8%	13	8,2%	
HT	Yok	251	50,2%	234	93,2%	17	6,8%	0,022
	Var	249	49,8%	217	87,1%	32	12,9%	
KBY	Yok	468	93,6%	424	90,6%	44	9,4%	0,227*
	Var	32	6,4%	27	84,4%	5	15,6%	
Kanser/ immünsüprese	Yok	446	89,2%	408	91,5%	38	8,5%	0,006
	Var	54	10,8%	43	79,6%	11	20,4%	
KKY	Yok	470	94,0%	428	91,1%	42	8,9%	0,020*
	Var	30	6,0%	23	76,7%	7	23,3%	
SVO	Yok	479	95,8%	438	91,4%	41	8,6%	<0,001*
	Var	21	4,2%	13	61,9%	8	38,1%	

Ki-Kare testi

*Fisher's Exact testi

(* Respituvar hastalık : Astım ve KOAH)

2. Laboratuvar, Görüntüleme Bulguları

Tablo 14' te çalışmaya dahil edilen hastaların hematolojik bulgularının mortalite ile ilişkisi gösterildi. Hematolojik bulgulardan RBC, HGB, RDW, NLR ve **MPV** 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,05).

Tablo 14. Tam Kan Sayımının Mortalite ile İlişkisi

		YAŞAYAN				EX OLAN					
	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max	P-value
WBC	6,9	3,7	6,0	,9	34,5	7,9	6,4	7,1	1,0	45,8	0,266
NEU	5,4	3,5	4,3	,5	33,0	6,4	6,4	5,2	,1	44,1	0,296
LYM	1,1	2,3	,9	,2	48,0	1,0	,5	,9	,2	2,6	1,000
LYM%	16,9	9,7	15,8	,3	55,0	17,0	12,6	16,3	1,4	76,6	0,752
RBC	4,63	,66	4,67	2,02	8,80	4,32	,79	4,38	2,28	6,35	0,002
HGB	13,2	1,9	13,4	5,1	19,5	12,2	2,4	12,3	7,6	17,5	0,003
PLT	225	101	210	7	924	216	96	218	27	415	0,719
RDW	14,2	1,6	13,8	11,3	22,2	15,2	2,0	14,8	13,1	23,1	<0,001
MPV	8,5	1,0	8,3	6,6	16,4	8,8	,9	8,6	7,6	11,6	0,019
DNI	1,4	2,7	,1	0,0	19,3	1,9	3,4	,4	0,0	17,5	0,198
NLR	6,98	7,14	4,44	0,00	54,93	14,52	14,51	9,43	2,22	70,05	<0,001
Mann Whitney-U test											

Tam kan sayımı parametrelerinin yatış yeri ile ilişkisi tablo 15' te gösterildi. Bu parametrelerden RBC, HGB, PLT, RDW, **MPV** ve NLR'nin servis-yoğun bakım takibinde istatistiksel olarak gruplar arasında farklı olduğu görüldü (p<0,05).

Tablo 15. Tam Kan Sayımının Yatış Yeri ile İlişkisi

	Takip türü														
	Servis							YB							p-value
	Mean	SD	Med	25	75	Min	Max	Mean	SD	Med	25	75	Min	Max	
WBC	6,9	3,8	5,9	4,5	8,2	1,2	34,5	7,2	4,8	6,2	4,7	8,1	,9	45,8	0,722
NEU	5,4	3,5	4,3	3,1	6,9	,6	33,0	5,7	4,7	4,6	3,1	6,9	,1	44,1	0,775
LYM	1,1	2,5	,9	,6	1,3	,2	48,0	1,0	,5	,9	,7	1,2	,2	3,4	0,958
LYM %	16,8	9,8	15,8	9,2	22,1	,3	55,0	17,0	10,5	16,2	9,4	22,4	1,4	76,6	0,871
RBC	4,64	0,61	4,67	4,33	5,01	2,02	7,22	4,51	0,82	4,59	4,02	4,92	2,28	8,80	0,035
HGB	13,2	1,8	13,4	12,2	14,4	5,9	17,5	12,8	2,4	12,9	11,3	14,5	5,1	19,5	0,048
PLT	219	98	205	157	261	7	924	239	104	232	160	299	26	664	0,025
RDW	14,0	1,5	13,7	13,0	14,6	11,3	21,5	14,8	1,9	14,5	13,5	15,7	11,3	23,1	<0,001
MPV	8,5	1,0	8,3	7,8	8,9	6,6	16,4	8,7	0,9	8,6	8,1	9,1	6,9	11,6	<0,001
DNI	1,3	2,8	,1	,0	1,5	,0	19,3	1,6	2,8	,4	,0	2,1	,0	17,9	0,141
NLR	5,81	5,52	4,01	2,62	6,59	,00	45,29	12,53	11,94	8,84	4,56	15,13	,87	70,05	<0,001
Mann Whitney-U test															

Tablo 16’ da biyokimyasal parametrelerin mortalite ile ilişkisi gösterildi. Biyokimyasal parametrelerden üre, kreatin, total protein, albümin, AST, LDH, troponin, CK-MB, miyoglobin, PT, D-dimer, fibrinojen, CRP, prokalsitonin 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$)

Tablo 16. Biyokimyasal Bulguların Mortalite ile İlişkisi

	YAŞAYAN					EX OLAN					
	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max	P
Üre	47	35	34	6	259	91	66	66	24	282	<0,001
Kre	1,90	9,32	,91	,07	146,00	1,86	1,72	1,30	,39	9,38	<0,001
Alb	41	5	41	9	52	38	4	38	28	44	<0,001
CK	203	333	104	6	4588	362	876	102	17	5220	0,928
AST	47	54	36	5	1000	60	44	47	11	204	0,010
ALT	41	46	30	1	590	39	42	30	6	220	0,300
ALP	79	46	67	17	478	84	40	73	43	259	0,132
GGT	56	75	33	2	612	46	27	35	10	134	0,409
LDH	364	153	334	91	1762	489	215	471	202	1143	<0,001
T.Bil	,6	,4	,5	,0	4,0	,6	,3	,5	,1	1,2	0,778
D.Bil	,2	,2	,2	0,0	1,6	,2	,1	,2	0,0	,4	0,754
Ca	8,6	,6	8,6	3,7	10,4	8,5	,5	8,5	6,8	9,7	0,062
Mg	1,9	,3	1,9	0,0	3,1	2,0	,5	1,9	1,2	3,9	0,622
Na	136	5	136	101	167	138	9	136	123	171	0,547
K	4,2	,5	4,2	2,4	7,7	4,3	,7	4,4	2,6	5,7	0,303
Troponin	52,1	393,2	6,0	2,0	7306,0	384,3	1190,2	30,0	3,0	7363,0	<0,001
CK-MB	1,49	2,94	,71	,01	37,53	2,44	2,50	1,46	,18	9,58	<0,001
Miyoglobin	146	188	79	9	1001	342	358	161	37	1001	<0,001
PT	12,5	2,1	12,2	9,6	37,9	14,1	4,9	13,1	10,2	42,2	<0,001
APTT	25,6	8,1	24,7	17,8	130,0	28,0	10,9	25,3	20,0	86,7	0,180
INR	1,1	,2	1,1	,8	3,4	1,2	,4	1,1	,9	3,8	<0,001
D-dimer	1,49	2,89	,70	,19	35,20	2,99	5,31	1,50	,30	35,20	<0,001
Fibrinojen	5,24	1,79	4,98	1,14	29,10	5,60	1,79	5,70	,71	10,10	0,041
Ferritin	523	581	362	4	5793	915	1251	385	27	6001	0,199
CRP	81,68	82,41	61,39	,05	1172,00	133,04	78,58	121,80	3,00	346,71	<0,001
Prokalsitonin	1,47	13,66	,05	,02	254,38	1,65	6,52	,22	,03	44,95	<0,001
Mann Whitney-U test											

Hastaların BT bulguları ve mortalite ile ilişkisi tablo 17' de gösterildi. 343 (%68,6) hastada dağınık infiltrasyon bulgusu mevcutken bunların da 41 (%12)' inin 28 gün içinde vefat ettiği, BT' de dağınık infiltrasyon bulgusunun 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,017). 154 (%30,8) hastada BT' de konsolidasyon olduğu ve bu hastalardan da 25 (16,2)' inde 28 gün içinde ölüm olduğu, konsolidasyon bulgusunun 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p=0,001). Çalışmaya dahil edilen hastaların 32 (%6,4)'

sinde plevral effüzyon olduğu ve bu hastaların da 8 (%25)' inin 28 gün içinde vefat ettiği, plevral effüzyon bulgusunun 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,008). Çalışmaya dahil edilen hastalardan 39 (%7,8)' unun BT' sinde mediastinal lenfadenopati (LAP) olduğu ve bu hastaların da 8 (%20,5)' inin 28 gün içinde vefat ettiği, BT' de LAP bulgusunun mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p=0,042).

Tablo 17. BT Bulgularının Mortalite ile İlişkisi

		28 GÜNLÜK MORTALİTE				p-value
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
BT buzlu cam	Yok	12	92,3%	1	7,7%	1,000*
	Var	439	90,1%	48	9,9%	
Dağınık infiltrasyon	Yok	149	94,9%	8	5,1%	0,017
	Var	302	88,0%	41	12,0%	
Konsolidasyon	Yok	322	93,1%	24	6,9%	0,001
	=Var	129	83,8%	25	16,2%	
Plevral Efüzyon	Yok	427	91,2%	41	8,8%	0,008*
	Var	24	75,0%	8	25,0%	
Crazy-paving	Yok	396	90,8%	40	9,2%	0,219
	Var	55	85,9%	9	14,1%	
LAP	Yok	420	91,1%	41	8,9%	0,042*
	Var	31	79,5%	8	20,5%	
Perikardiyal Efüzyon	Yok	448	90,3%	48	9,7%	0,339*
	Var	3	75,0%	1	25,0%	
Hava Bronkogramı	Yok	433	90,8%	44	9,2%	0,064*
	Var	18	78,3%	5	21,7%	

Ki-Kare testi
*Fisher's Exact testi

**LAP: Lenfadenopati*

1. Klinik Bulgular

Tablo 18’ de çalışmamıza dahil edilen hastaların başvuru semptomları incelendi. Öksürük, halsizlik-kırgınlık, nefes darlığı ve baş ağrısı semptomları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,004; p=0,012; p=0,008; p=0,039). Hastaların 270 (%54)’ inde öksürük semptomu yokken, 230 (%46)’ unda öksürük semptomu mevcuttu. Bu hastalar 28 günlük mortalite açısından analiz edildiğinde öksürük semptomu olan hastaların 13 (%5,7)’ ü, olmayan hastaların ise 36 (%13,3)’ sı vefat etmiştir. Hastaların 165 (%33)’ ında halsizlik-kırgınlık semptomu yokken, 335 (%67)’ sinde halsizlik-kırgınlık semptomu vardı. Bu semptomu olmayan hastaların 24 (%14,5)’ ünde, olan hastaların ise 25 (%7,5)’ inde 28 gün içinde mortalite saptandı. Hastaların 178 (%35,6)’ inde nefes darlığı semptomu yokken, 322 (%64,4)’ sinde vardı. Nefes darlığı olmayan hastaların 9 (%5,1)’ u, olan hastaların ise 40 (%12,4)’ ında 28 gün içinde mortalite tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen 500 hastanın 463 (%92,6)’ ünde baş ağrısı semptomu yokken, 37 (%7,4)’ sinde ise vardı. Baş ağrısı semptomu olmayan hastaların 49 (%10,6)’ u 28 gün içinde vefat etmiş olup baş ağrısı olan hastalarda 28 gün içinde mortalite tespit edilmedi.

Tablo 18. Başvuru Semptomlarının Mortalite ile İlşkisi

		Total		28 GÜNLÜK MORTALİTE				
				Yok		Var		
		n	%	n	%	n	%	p-value
Ateş	Yok	367	73,4%	326	88,8%	41	11,2%	0,087
	Var	133	26,6%	125	94,0%	8	6,0%	
Öksürük	Yok	270	54,0%	234	86,7%	36	13,3%	0,004
	Var	230	46,0%	217	94,3%	13	5,7%	
Halsizlik-kırgınlık	Yok	165	33,0%	141	85,5%	24	14,5%	0,012
	Var	335	67,0%	310	92,5%	25	7,5%	
Nefes Darlığı	Yok	178	35,6%	169	94,9%	9	5,1%	0,008
	Var	322	64,4%	282	87,6%	40	12,4%	
Baş Ağrısı	Yok	463	92,6%	414	89,4%	49	10,6%	0,039*
	Var	37	7,4%	37	100,0%	0	0,0%	
Karın Ağrısı	Yok	489	97,8%	441	90,2%	48	9,8%	1,000*
	Var	11	2,2%	10	90,9%	1	9,1%	
Boğaz Ağrısı	Yok	484	96,8%	436	90,1%	48	9,9%	1,000*
	Var	16	3,2%	15	93,8%	1	6,3%	
Bulantı-kusma	Yok	450	90,0%	405	90,0%	45	10,0%	0,805*
	Var	50	10,0%	46	92,0%	4	8,0%	
İshal	Yok	483	96,6%	436	90,3%	47	9,7%	0,678*
	Var	17	3,4%	15	88,2%	2	11,8%	
Tad-koku kaybı	Yok	434	86,8%	389	89,6%	45	10,4%	0,273
	Var	66	13,2%	62	93,9%	4	6,1%	
Ki-Kare testi *Fisher's Exact testi								

Çalışmamızda hastaların acil servise başvuruları sırasındaki vital bulgularının mortalite ile ilişkisi tablo 19' da gösterildi. 28 gün içinde vefat eden hastaların vücut sıcaklığı ortalamasının 37 ℃, vefat etmeyen hastaların ise vücut sıcaklığı ortalamasının 36,8℃ olduğu görüldü ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,031) (Tablo 18).

Vefat eden hastaların sistolik kan basıncı ortalaması 111 mmHg iken, vefat etmeyen grubun sistolik kan basıncı ortalamasının 132 mmHg olduğu ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001). Vefat eden hastaların diastolik kan basıncı ortalaması 69 mmHg iken, vefat etmeyen grubun diastolik kan

basıncı ortalamasının 78 mmHg olduğu ve 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 18).

Hastaların solunum sayısı incelendiğinde 28 gün içinde vefat eden hastaların solunum sayısı ortalamalarının 26/dk olduğu, vefat etmeyen hastaların ise 23/dk olduğu ve 28 günlük mortalite açısından da anlamlı olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 18).

Çalışmaya dahil edilen hastaların SPO2 değerleri incelendiğinde 28 gün içinde mortal seyreden hasta grubunun SPO2 değerlerinin ortalamasının % 81, mortal seyretmeyen hasta grubunun SPO2 değerlerinin ortalamasının ise % 89 olduğu ve 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (p<0,001) (Tablo 18).

Yine hastaların nabız/dk değerleri incelendiğinde mortalitesi olan hastaların nabız/dk değerlerinin ortalamasının 101/dk olduğu, mortal seyretmeyen hasta grubunun ise 88/dk olduğu ve 28 günlük kortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 18).

Tablo 19. Vital Bulguların Mortalite ile İlişkisi

	YAŞAYAN					EX OLAN					
	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max	p-value
Ateş	36,8	0,6	36,7	36,0	39,0	37,0	0,6	36,7	36,0	38,5	0,031
SKB	132	14	134	80	193	111	25	110	60	180	<0,001
DKB	78	7	80	8	106	69	13	70	50	106	<0,001
SS	23	6	22	17	94	26	4	27	17	33	<0,001
SPO2	89	7	90	19	97	81	10	80	50	95	<0,001
Nb	88	12	87	30	144	101	15	98	75	145	<0,001
Mann Whitney-U test											

Tablo 20’ de hastaların hastaneye başvuru şekillerinin mortalite ile ilişkisi gösterildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 273 (%54,6)’ ü ayaktan, 227 (%45,4)’ si ambulans ile acil servise başvurdu. Ayaktan başvuran hastaların 11 (%4)’ i,

ambulansla başvuran hastaların ise 38 (%16,7)' i 28 gün içinde vefat etti. Ambulansla başvuru 28 gün içinde mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p< 0,001)

Tablo 20. Hastaların Başvuru Şeklinin Mortalite İlişkisi

		Total		28 GÜNLÜK MORTALİTE				
				Yok		Var		
		n	Sütun- %	n	Satır-%	n	Satır-%	p-value
GELİŞ ŞEKLİ	Ayaktan	273	54,6%	262	96,0%	11	4,0%	<0,001
	Ambulans	227	45,4%	189	83,3%	38	16,7%	
Ki-Kare testi *Fisher's Exact testi								

Tablo 21'de hastaların servis/yoğun bakım takiplerinin mortalite ile olan ilişkisi gösterildi. Çalışmaya dahil edilen 500 hastanın 358 (%71,6)' i serviste, 142 (%28,4)' si yoğun bakımda takip edilip, serviste takip edilen hastaların 3 (%0,8)' ü, yoğun bakımda takip edilen hastaların 46 (%32,4)' sı 28 gün içinde mortal seyretti. Yoğun bakım takibi 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0,001).

Tablo 21. Takip yeri ve mortalite ilişkisi

		Total		28 GÜNLÜK MORTALİTE				
				Yok		Var		
		N	Sütun- %	n	Satır-%	n	Satır-%	p-value
Takip türü	Servis	358	71,6%	355	99,2%	3	0,8%	<0,001
	YB	142	28,4%	96	67,6%	46	32,4%	
Ki-Kare testi								

Tablo 22' de gösterildiği üzere çalışmaya dahil edilen 500 hastanın 58 (%11,6)' i takibi sırasında entübe edildi ve bu 58 hastanın da 48 (%82,8)' i 28 gün içinde vefat etti. 57 (%11,4) hastaya noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulandı ve bu 57 hastanın da 20 (%35,1)' si 28 gün içinde vefat etti. 129 (%25,8) hastaya da takibi sırasında yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO) uygulandı ve bu 129 hastanın da 31

(%24)’ i takibi sırasında vefat etti. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda çalışmaya dahil edilen hastalarda entübasyon (p<0,001), NIMV (p<0,001) ve HFNO (p<0,001) uygulanması 28 günlük mortalite açısından anlamlı saptandı.

Tablo 22. İleri Solunum Desteği ve Mortalite ilişkisi

		Total		28 GÜNLÜK MORTALİTE				
				Yok		Var		
		N	Sütun- %	n	Satır-%	n	Satır-%	p-value
ENTÜBASYON	Yok	442	88,4%	441	99,8%	1	0,2%	<0,001
	Var	58	11,6%	10	17,2%	48	82,8%	
NIMV	Yok	443	88,6%	414	93,5%	29	6,5%	<0,001
	Var	57	11,4%	37	64,9%	20	35,1%	
HFNO	Yok	371	74,2%	353	95,1%	18	4,9%	<0,001
	Var	129	25,8%	98	76,0%	31	24,0%	
Ki-Kare testi *Fisher’s Exact testi								

(NIMV: non invaziv mekanik ventilasyon , HFNO: yüksek akımlı nasal oksijen)

Tablo 23’ te CURB-65 skorunun mortalite ile olan ilişkisi incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların CURB-65 skoruna göre gruplandırılması 465 (%93) hasta hafif-orta riskli grupta ve 35 (%7) hasta da yüksek riskli grup şeklindedir. Hafif-orta riskli gruptaki hastaların 27 (%5,8)’ si 28 gün içinde vefat ederken, yüksek riskli gruptaki hastaların 22 (%62,9)’ si 28 gün içinde vefat ettiği ve CURB-65 skorunun 28 günlük mortaliteyi öngörme açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001).

Tablo 23. CURB-65 mortalite ilişkisi

		Total		28 GÜNLÜK MORTALİTE				
				Yok		Var		
		n	Sütun- %	n	Satır-%	n	Satır-%	p-value
CURB-65	0	179	35,8%	176	98,3%	3	1,7%	<0,001*
	1	152	30,4%	150	98,7%	2	1,3%	
	2	134	26,8%	112	83,6%	22	16,4%	
	3	19	3,8%	11	57,9%	8	42,1%	
	4	9	1,8%	2	22,2%	7	77,8%	
	5	7	1,4%	0	0,0%	7	100,0%	
CURB-65 risk	Hafif-orta	465	93,0%	438	94,2%	27	5,8%	<0,001*
	Yüksek	35	7,0%	13	37,1%	22	62,9%	
Ki-Kare testi *Fisher's Exact testi								

Hastaların CURB-65 skorunun ve yatış yeri ile olan ilişkisi tablo 24' te gösterildi. CURB-65 skoru 0 olan 164 hastanın serviste, 15 hastanın yoğun bakımda; CURB-65 skoru 1 olan 113 hastanın serviste ve 39 hastanın yoğun bakımda; CURB-65 skoru 2 olan 81 hastanın serviste ve 53 hastanın yoğun bakımda; CURB-65 skoru 3 olan 19 hastanın yoğun bakımda; CURB-65 skoru 4 olan 9 hastanın yoğun bakımda ve CURB-65 skoru 5 olan 7 hastanın yoğun bakımda takip edildiği, CURB-65 skorundaki artışın yoğun bakım takibi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$). Yine CURB-65' e göre hafif orta-riskli gruptaki vakaların 107 (%23)' sinin, yüksek riskli gruptaki vakaların ise tamamının yoğun bakımda takip edildiği, CURB-65 risk grupları arasında yoğun bakım takibi açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$).

Tablo 24. CURB-65 Yatış Yeri İlişkisi

		Takip türü				
		Servis		YB		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
CURB-65	0	164	91,6%	15	8,4%	
	1	113	74,3%	39	25,7%	
	2	81	60,4%	53	39,6%	
	3	0	0,0%	19	100,0%	
	4	0	0,0%	9	100,0%	
	5	0	0,0%	7	100,0%	<0,001*
CURB-65 risk grubu	Hafif-orta risk	358	77,0%	107	23,0%	
	Yüksek risk	0	0,0%	35	100,0%	<0,001
28 GÜNLÜK MORTALİTE	Yok	355	78,7%	96	21,3%	
	Var	3	6,1%	46	93,9%	<0,001
Ki-Kare testi *Fisher's Exact testi						

Tablo 25' te gösterildiği üzere MPV ve CURB-65' in birlikte mortaliteyle ilişkisi incelendiğinde, CURB-65 0 puan olan grupta MPV değeri ortalaması 8,4 fl; 1 puan olan grupta 8,5 fl; 2 puan olan grupta 8,7 fl; 3 puan olan grupta 9 fl; 4 puan olan grupta 8,6 fl; 5 puan olan grupta ise 8,9 fl olarak saptandı. Gruplar arasındaki bu farkın mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve farkın da 0-2. ve 0-3. gruplardan kaynaklandığı tespit edildi (p=0,001). CURB-65 risk grupları arasında da yüksek riskli grupta MPV ortalaması 8,9 fl iken, hafif-orta riskli grupta MPV ortalaması 8,5 fl olarak bulundu ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,003).

Tablo 25. CURB-65 ve MPV' nin Mortalite İlişkisi

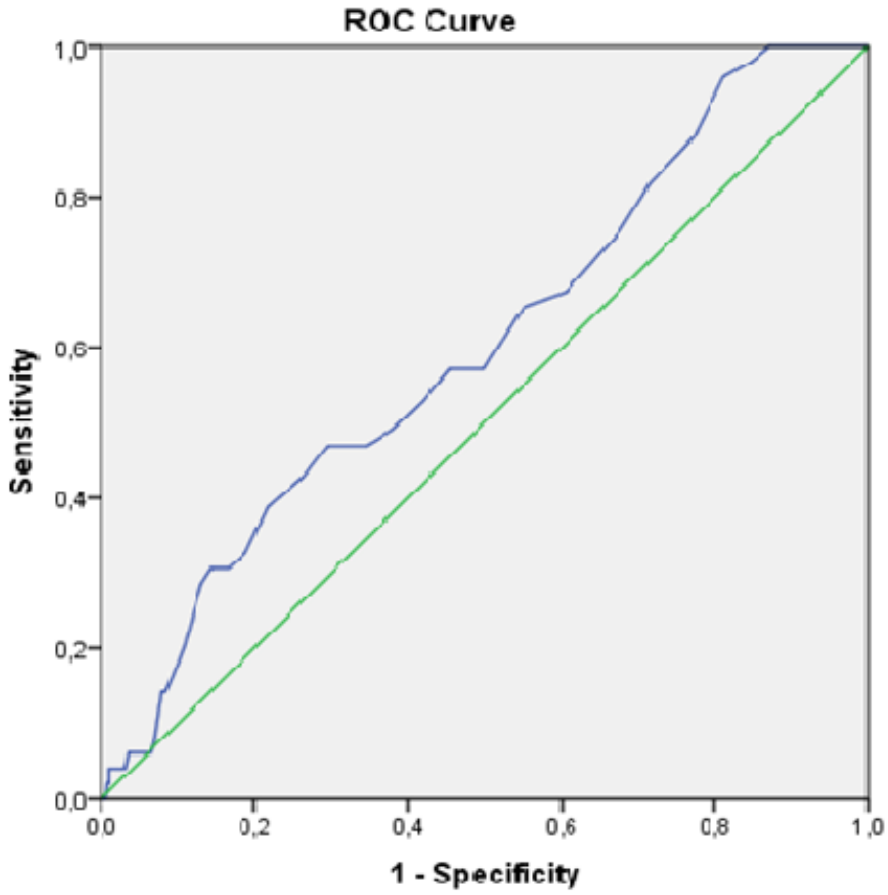
		MPV					p-value
		Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75	
CURB-65	0	8,4	1,0	8,2	7,8	8,8	0,001*
	1	8,5	,9	8,4	7,9	9,0	
	2	8,7	1,0	8,5	8,1	9,3	
	3	9,0	,7	9,0	8,5	9,3	
	4	8,6	,9	8,9	7,8	9,5	
	5	8,9	,7	9,0	8,2	9,6	
CURB-65 risk grubu	Hafif-orta risk	8,5	1,0	8,3	7,9	9,0	0,003**
	Yüksek risk	8,9	,7	9,0	8,2	9,5	

*Kruskall Wallis test

*Bonferroni analizi ile subgruplar değerlendirildi; fark 0-2 ve 0-3 grupları arasındaki farklardan kaynaklanmaktadır.

**Mann Whitney-U test

Grafik 1. MPV ve CURB-65'e Ait ROC Analizi



MPV değerinin ölen hastalarda daha yüksek olduğu görülmektedir. MPV' ye dair cut-off değerleri tablo 26' da verilmiştir. Örnek vermek gerekirse en yüksek Youden's index değeri de 8,9 fl düzeyinde tespit edilmiş olup duyarlılık %46,94, özgüllük değeri ise %70,51 olarak bulundu.

Tablo 26. MPV İçin Cut-off Değerleri

Scale: MPV					
Cutpoint	**Sensitivity (%)**	**Specificity (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Youden's index**
7,7	97.96%	15.3%	11.16%	98.57%	0.133
7,8	95.92%	18.85%	11.38%	97.7%	0.148
8,9	46.94%	70.51%	14.74%	92.44%	0.174
9,0	42.86%	73.61%	15%	92.22%	0.165

Tablo 27 ve tablo 28’ de yatış süreleri ve yaşın yatış yeri ile ilişkisi ve mortalite ile işkisi gösterildi.Çalışmaya dahil edilen 500 hastanın yaş ortalaması incelendiğinde yoğun bakımda takip edilen hastaların yaş ortalamasının 70, serviste takip edilen hastaların ise yaş ortalamasının ise 62 olduğu ve yaş parametresinin yatış yeri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu görüldü (p<0,001). Hastaların yatış süreleri incelendiğinde serviste takibi yapılan hastaların yatış süresi ortalamasının 12 gün, yoğun bakımda takip edilen hastaların yatış süresi ortalamasının ise 21 gün olduğu görüldü. Hastaların yatış süresinin yatış yeri ve 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0,001).

Tablo 27. Yatış Süresinin Mortalite ile İlişkisi

	Total							28 GÜNLÜK MORTALİTE															
								Yok							Var								
	Mean	SD	Med	25	75	Min	Max	Mean	SD	Med	25	75	Min	Max	Mean	SD	Med	25	75	Min	Max	p-value
Kaçıncı gün başvuru	2	3	2	1	3	0	15	3	3	2	1	3	0	15	1	2	1	1	2	0	10	0,001
Kaçıncı gün yatış	6	4	7	3	9	0	20	7	4	7	3	9	0	20	4	3	3	2	6	0	14	<0,001
Yatış Süresi	14	9	12	8	17	1	60	14	9	12	8	18	3	60	12	7	12	7	16	1	27	0,112
Mann Whitney-U test *Independent Samples-t test																						

Tablo 28. Yaş ve Yatış Süresinin Yatış Yeri ile İlişkisi

	Takip türü														
	Servis							YB							
	Mean	SD	Med	25	75	Min	Max	Mean	SD	Med	25	75	Min	Max	p-value
Yaş	62	14	62	52	72	23	98	70	14	71	62	80	19	95	<0,001
Kaçıncı gün yatış	7	4	7	4	9	0	20	5	4	5	2	8	0	14	<0,001
Yatış Süresi	12	6	10	8	14	3	45	21	12	19	12	28	1	60	<0,001
Mann Whitney-U test															

Tablo 29' da çalışmamızda değerlendirilen tüm parametrelerin bağımsız risk faktörü olup olmaması değerlendirildi.Ayrıca tablo 30 ve tablo 31' de ise bu değişkenlerden yaş ve diastolik kan basıncına ait değerler ayrı ayrı incelendi. Çalışmamızda değerlendirilen tüm değişkenler incelendiğinde ise yaş, özgeçmişte kanser/immünsüpesyon ve SVO öyküsünün olması ve klinik bulgulardan da diastolik kan basıncının 28 günlük mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü.

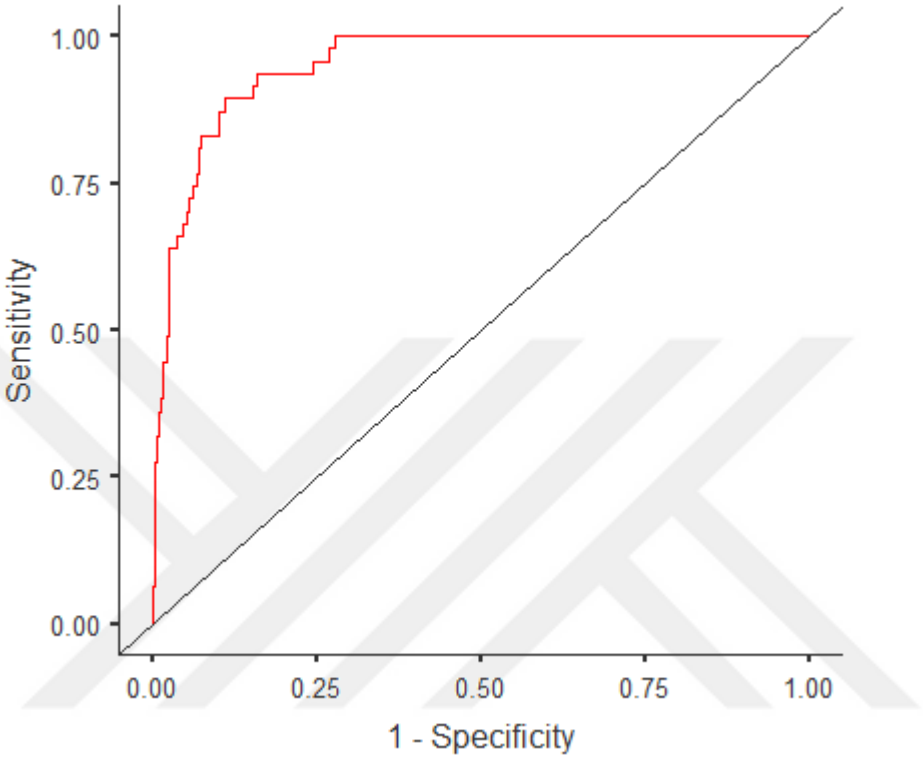
Tablo 29. Tüm Değişkenler İçin Bağımsız Risk Faktörü Gösterimi

Model Coefficients - Mort28									
		95% Confidence Interval						95% Confidence Interval	
Predictor	**Estimate**	**Lower**	**Upper**	**SE**	**Z**	**p**	**Odds ratio**	**Lower**	**Upper**
Intercept	-2.748.615	-5.703.405	206.176	1.507.574	-18.232	0.068	1.16e-12	1.70e-25	7.860
Yaş	0.06452	0.01671	0.11233	0.02439	26.448	0.008	1.067	1.017	1.119
KAH	0.93516	-0.09447	196.478	0.52533	17.801	0.075	2.548	0.910	7.133
HT	-0.53526	-159.572	0.52520	0.54106	-0.9893	0.323	0.586	0.203	1.691
Kanser/immünsüpresse	166.558	0.36597	296.519	0.66308	25.119	0.012	5.289	1.442	19.398
KKY	-0.29766	-190.343	130.811	0.81929	-0.3633	0.716	0.743	0.149	3.699

SVO	194.511	0.20352	368.671	0.88859	21.890	0.029	6.994	1.226	39.913
Sigara	-0.39882	-208.130	128.366	0.85842	-0.4646	0.642	0.671	0.125	3.610
Kaçıncı gün başvuru	-0.08392	-0.39363	0.22579	0.15802	-0.5311	0.595	0.920	0.675	1.253
Kaçıncı gün yatış	-0.08176	-0.26005	0.09653	0.09097	-0.8988	0.369	0.921	0.771	1.101
Ayaktan favipravir	-0.10470	-133.243	112.304	0.62641	-0.1671	0.867	0.901	0.264	3.074
Öksürük	-0.36859	-142.763	0.69045	0.54034	-0.6822	0.495	0.692	0.240	1.995
Kırgınlık	0.32792	-0.68663	134.247	0.51764	0.6335	0.526	1.388	0.503	3.828
Nefes Darlığı	-0.35916	-156.781	0.84949	0.61667	-0.5824	0.560	0.698	0.209	2.338
Baş Ağrısı	-1.450.735	-188.661.246	185.759.775	95.517.322	-0.0152	0.988	5.01e0-7	0.000	Inf
Dağınık İnfiltrasyon	0.34421	-0.83526	152.369	0.60178	0.5720	0.567	1.411	0.434	4.589
Plevral EFF	0.21805	-134.920	178.530	0.79963	0.2727	0.785	1.244	0.259	5.961
LAP	0.70404	-0.69374	210.182	0.71317	0.9872	0.324	2.022	0.500	8.181
Ateş_A	0.49232	-0.28347	126.811	0.39582	12.438	0.214	1.636	0.753	3.554
DKB	-0.05421	-0.09945	-0.00898	0.02308	-23.492	0.019	0.947	0.905	0.991
Nabız	0.01959	-0.01732	0.05649	0.01883	10.403	0.298	1.020	0.983	1.058
RDW	0.11466	-0.18684	0.41616	0.15383	0.7454	0.456	1.121	0.830	1.516
MPV	0.30316	-0.18651	0.79283	0.24984	12.135	0.225	1.354	0.830	2.210
NLR	0.03531	-0.01183	0.08246	0.02405	14.680	0.142	1.036	0.988	1.086
Glukoz	0.00126	-0.00551	0.00802	0.00345	0.3641	0.716	1.001	0.995	1.008
ÜRE	0.01001	-1.65e−4	0.02019	0.00519	19.281	0.054	1.010	1.000	1.020
T.prot	-0.02545	-0.10505	0.05415	0.04061	-0.6266	0.531	0.975	0.900	1.056
LDH	0.00210	-0.00112	0.00531	0.00164	12.781	0.201	1.002	0.999	1.005
Cl	-0.01259	-0.09112	0.06593	0.04006	-0.3143	0.753	0.987	0.913	1.068
TROPONİN	1.72e-4	-4.75e−4	8.19e-4	3.30e-4	0.5211	0.602	1.000	1.000	1.001
CKMB	-0.10362	-0.25299	0.04575	0.07621	-13.596	0.174	0.902	0.776	1.047

INR	0.23609	-110.438	157.657	0.68393	0.3452	0.730	1.266	0.331	4.838
DDİMER	-0.05064	-0.16262	0.06134	0.05713	-0.8863	0.375	0.951	0.850	1.063
FİBRİNOJEN	0.04388	-0.20779	0.29555	0.12841	0.3417	0.733	1.045	0.812	1.344
CRP	5.51e-4	-0.00720	0.00830	0.00396	0.1392	0.889	1.001	0.993	1.008
PROC	0.01613	-0.08492	0.11718	0.05156	0.3129	0.754	1.016	0.919	1.124
GELİŞŞEKLİ	0.45195	-0.56730	147.120	0.52003	0.8691	0.385	1.571	0.567	4.354
NIMV	0.05672	-118.106	129.450	0.63153	0.0898	0.928	1.058	0.307	3.649
HFNO	101.674	-0.03024	206.371	0.53418	19.034	0.057	2.764	0.970	7.875
Note. Estimates represent the log odds of "Mort28 = 1" vs. "Mort28 = 0"									

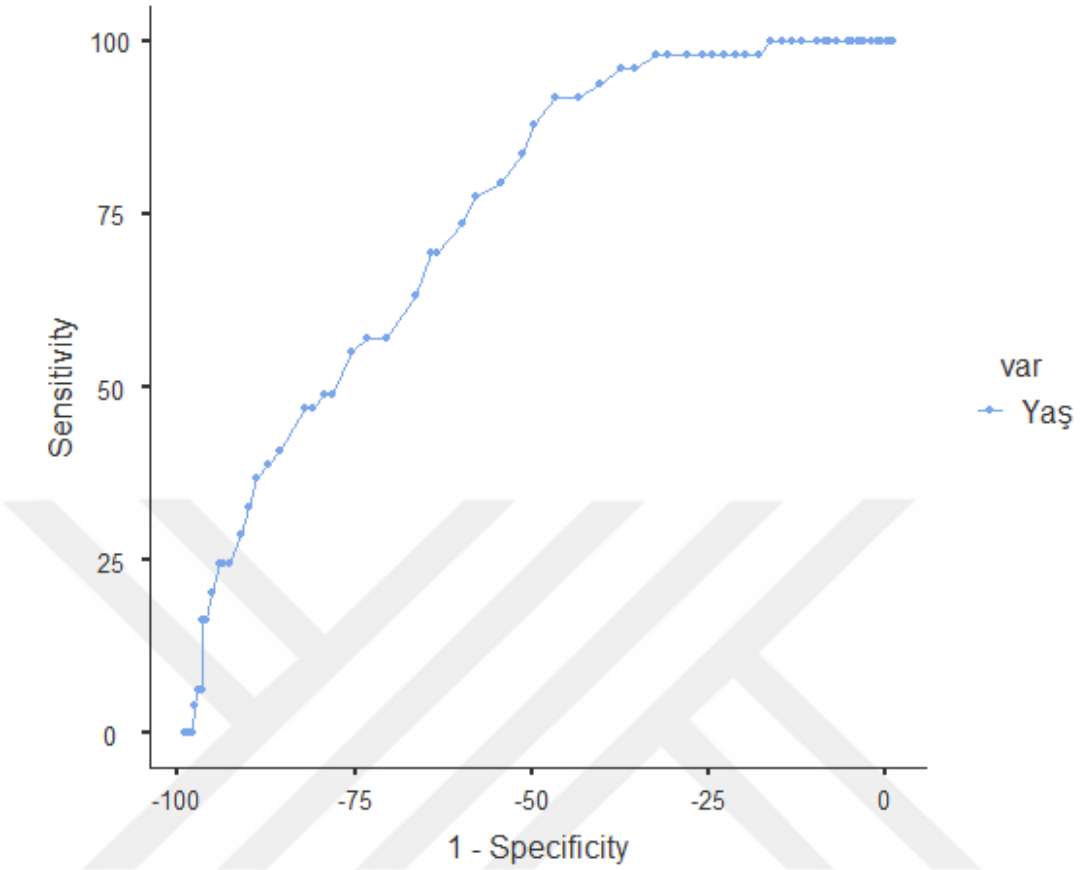
Grafik 2. Bağımsız değişkenlere ait ROC analizi



Tablo 30. Tüm Değişkenler İçin Bağımsız Risk Faktörü Gösterimi (yaş)

Scale: Yaş					
Cutpoint	**Sensitivity (%)**	**Specificity (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Youden's index**
61	93.88%	41.24%	14.79%	98.41%	0.351
62	91.84%	44.35%	15.2%	98.04%	0.362
63	91.84%	47.67%	16.01%	98.17%	0.395
64	87.76%	50.78%	16.23%	97.45%	0.385
65	83.67%	52.33%	16.02%	96.72%	0.360
66	79.59%	55.43%	16.25%	96.15%	0.350
67	77.55%	58.98%	17.04%	96.03%	0.365
68	73.47%	60.75%	16.9%	95.47%	0.342
69	69.39%	64.3%	17.44%	95.08%	0.337
70	69.39%	65.19%	17.8%	95.15%	0.346
71	63.27%	67.41%	17.42%	94.41%	0.307
72	57.14%	71.62%	17.95%	93.9%	0.288
73	57.14%	74.28%	19.44%	94.1%	0.314
74	55.1%	76.5%	20.3%	94.01%	0.316
75	48.98%	79.16%	20.34%	93.46%	0.281
76	48.98%	80.27%	21.24%	93.54%	0.292
77	46.94%	82.04%	22.12%	93.43%	0.290
78	46.94%	82.93%	23%	93.5%	0.299
79	40.82%	86.47%	24.69%	93.08%	0.273
80	38.78%	88.25%	26.39%	92.99%	0.270
81	36.73%	89.8%	28.12%	92.89%	0.265
82	32.65%	90.91%	28.07%	92.55%	0.236
83	28.57%	92.02%	28%	92.22%	0.206
84	24.49%	93.79%	30%	91.96%	0.183
85	24.49%	94.68%	33.33%	92.03%	0.192
86	24.49%	95.12%	35.29%	92.06%	0.196

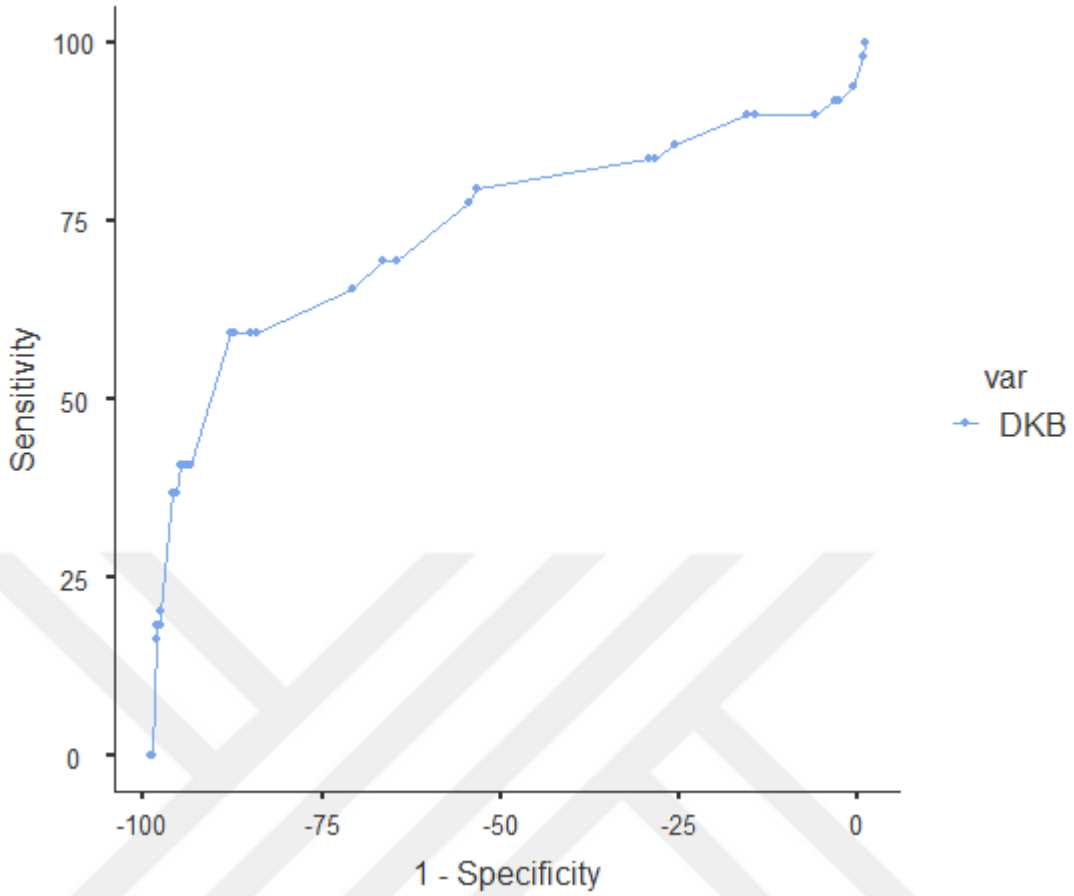
Grafik 3.Bağımsız değişkenlerden yaş faktörüne ait ROC analizi



Tablo 31. Tüm Değişkenler İçin Bağımsız Risk Faktörü Gösterimi (DKB)

Scale: DKB					
Cutpoint	**Sensitivity (%)**	**Specificity (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Youden's index**
-Inf	0%	100%	NaN%	90.2%	0.00000
50	16.33%	99.11%	66.67%	91.6%	0.15440
54	18.37%	99.11%	69.23%	91.79%	0.17480
55	18.37%	98.89%	64.29%	91.77%	0.17259
56	18.37%	98.67%	60%	91.75%	0.17037
58	20.41%	98.45%	58.82%	91.93%	0.18856
60	36.73%	96.9%	56.25%	93.38%	0.33630
62	36.73%	96.45%	52.94%	93.35%	0.33187
63	36.73%	96.23%	51.43%	93.33%	0.32965
65	40.82%	95.79%	51.28%	93.71%	0.36603
66	40.82%	95.57%	50%	93.7%	0.36382
67	40.82%	95.34%	48.78%	93.68%	0.36160
68	40.82%	94.9%	46.51%	93.65%	0.35717
69	40.82%	94.46%	44.44%	93.63%	0.35273

Grafik 4.Bağımsız değişkenlerden diastolik kan basıncına ait ROC analizi



5-TARTIŞMA

Bu bölümde; acil servise başvuran, Covid-19 enfeksiyonu tanısı alan, PCR testi pozitif ve toraks BT' de akciğer tutulumu olan hastaların MPV ve CURB 65 skorunun 28 günlük mortalite ve yatış yerini öngörmedeki etkisini değerlendirmek amacıyla hastaların acil servise başvurusu sırasındaki vital bulguları, laboratuvar bulguları, acil servise başvuru şekli, solunum desteği tedavisi, komorbiditeleri, yaş ve cinsiyeti, başvuru semptomları ve CURB-65 sokorunun mortalite ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla araştırma bulguları literatür bilgileri ve araştırma soruları dikkate alınarak 4 bölüm halinde tartışılacaktır.

Bölüm 1: Acil servise başvuran ve Covid-19 tanısı alan PCR testi pozitif, toraks BT' de tutulumu olan hastaların tanımlayıcı özelliklerinin mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

Bölüm 2: Acil servise başvuran ve Covid-19 tanısı alan PCR testi pozitif, toraks BT' de tutulumu olan hastaların klinik özelliklerinin mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

Bölüm 3: Acil servise başvuran ve Covid-19 tanısı alan PCR testi pozitif, toraks BT' de tutulumu olan hastaların tetkik sonuçlarının mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

Bölüm 4: Acil servise başvuran ve Covid-19 tanısı alan PCR testi pozitif, toraks BT' de tutulumu olan hastaların CURB-65 skoru ve MPV değerinin birlikte kullanımının mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

Bölüm 1: Acil servise başvuran ve Covid-19 tanısı alan PCR testi pozitif, toraks BT' de tutulumu olan hastaların tanımlayıcı özelliklerinin mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması:

Çalışmamızda hastaların tanımlayıcı özelliklerinden cinsiyet faktörünün istatistiksel olarak mortalite üzerine etkisi incelendiğinde anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p=0,158). Erkeklerin mortalite oranı kadınlara oranla daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak bu fark anlamlı çıkmadı. Literatürde çalışmamıza benzer olarak Liu ve arkadaşları tarafından 10.948 hasta ile yapılan çalışmada erkeklerin kadınlara oranla Covid-19 hastalığına daha duyarlı olduğu ancak mortalite açısından anlamlı

ilişki olmadığı gösterilmiştir (62). Bu durum hastaların mortaliteleri üzerinde cinsiyetle birlikte yaş ve ek hastalık durumlarının da etkili olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda 28 gün içinde vefat eden hastalar ve vefat etmeyen hastaların yaş ortalaması incelendiğinde, mortalitesi olan hastaların anlamlı olarak yaş ortalamasının yüksek olduğu ve mortalite açısından yaş faktörünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$). Literatürde çalışmamızla korele olarak Banerjee ve arkadaşları tarafından yapılan kohort analizinde yaş faktörünün Covid-19 için önde gelen bireysel risk faktörlerinden olduğu, özellikle 70 yaş üstü bireylerde eşlik eden komorbiditeler de mevcutsa ölüm riskinin katlanarak arttığı gösterilmiştir (142). Ayrıca Williamson EJ. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da 50 yaş altındaki olgularda mortalite daha düşükken 50 yaş üstünde mortalitenin her dekatta katlanarak arttığı gösterilmiştir (64).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların komorbiditeleri ve bunların mortalite ile ilişkisi incelendi. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda özgeçmişlerinde KAH, HT, kanser/immünsüpresyon, SVO, KKY olması 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda KAH öyküsünün 28 gün lük mortalite açısından anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$). Literatürde çalışmamızla korele olarak Williamson EJ. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KAH' ın Covid-19' da artan mortaliteyle ilişkili en sık görülen komorbiditelerden olduğu gösterilmiştir (64). Yine Wu J. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada pandemi döneminde yılın belirli bir zamanında beklenen akut kardiyovasküler ölümlerde artış olduğu, Covid-19' un da akut koroner sendrom riskini artırdığı gösterilmiş, KAH' ın da Covid-19' a bağlı mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (143). Covid-19 'da en sık kardiyak etkinin miyokardiyal hasar olması çalışmamızda KAH olan vakalarda 28 günlük mortalitenin yüksek olmasını desteklemektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda HT öyküsünün olması mortalite açısından anlamlı saptandı ($p=0,022$). Literatürde çalışmamızla korele olarak Lippi G.ve arkadaşları tarafından yapılan metaanaliz çalışmasında, HT' ni n hem Covid-19' un ciddi seyretmesinde hem de mortalite ile sonuçlanmasında anlamlı olarak artmış riske sebep olduğu saptanmıştır (75). Yine araştırma bulgusuna paralel olarak Khan ve arkadaşları tarafından yapılan metaanaliz çalışmasında, ek hastalıkların Covid-19 hastalarında

mortaliteyi artırdığı ve Covid-19 hastalarında en sık bulunan ve mortaliteyi etkileyen en sık ek hastalığın HT olduğu gösterilmiştir (144). Bu durum SARS-CoV2 ve ACE-2 reseptör ilişkisi nedeniyle, HT' nin doğrudan hastalığın kötü gidişatına sebep olabileceği veya hastalık sürecinde geç kötüleşmeye neden olup ARDS, SIRS ve MODS' a yol açabilmesi ile açıklanabilir. Ayrıca HT' nin dünyada en sık görülen hastalık olması Covid-19 hastalarında da görülme sıklığını açıklamaktadır.

Çalışmamızda kanser/immünsüpresyon öyküsünün 28 günlük mortaliteyi artırdığı saptandı (p=0,006) ve kanser/immünsüpresyon öyküsünün Covid-19 mortalitesi üzerinde diğer faktörlerden bağımsız olarak olumsuz prognostik etkiye sahip olduğu görüldü. Literatürde çalışmamızla korele olarak de Azambuja E. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (77). Yine Lundon DJ. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada çalışmamızı destekler nitelikte kanser hastalarında Covid-19' un ağır seyretme ihtimalinin 3 kat arttığı ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (78). Bu durum kanser hastalarında immün sistemin baskılanmış olması nedeniyle enfekte olma olasılığının artmış olması ve enfeksiyonun ağır geçmesiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda KKY öyküsü olan hastalarda Covid-19' a bağlı mortalitenin istatistiksel olarak artmış olduğu tespit edildi (p=0,020). Literatürde çalışmamızla korele olarak Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Covid-19 ile başvuran hastalar değerlendirildiğinde, %23 hastada kalp yetersizliği gözlenmesine rağmen ölümle sonlanan olguların %52' sinde kalp yetmezliği olduğu belirlenmiştir. Bu durum Covid-19 hastalarında solunum sisteminin etkilenmesi ve buna bağlı olarak da altta yatan kalp yetmezliğinin ve buna bağlı semptomların artması, kalp yetmezliğinin de mevcut enfeksiyona bağlı solunum sıkıntısını ve hipoksiyi artırması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda SVO öyküsü olan hastalarda Covid-19' a bağlı mortalitenin artmış olduğu ve diğer faktörlerden bağımsız olarak SVO' nun olumsuz prognostik faktör olduğu saptandı (p<0,001). Literatürde çalışmamızla korele olarak Jie XU ve arkadaşları tarafından yapılan meta analiz çalışmasında SVO' nun Covid-19 kötü sonlanımında önemli bir risk faktörü olduğu ve SVO' nun Covid-19 mortalitesini etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı (145). Yine Siepmann ve

arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da çalışmamızı destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir (146). Bu durum SVO' lu hastaların pulmoner ve inflamatuar sorunlara karşı özellikle savunmasız olmaları, SVO' lu hastaların pulmoner hassasiyetlerine bağlı olarak hastalık progresyonunun hızlı olması ile açıklanabilir.

Bölüm 2: Acil servise başvuran ve Covid-19 tanısı alan PCR testi pozitif, toraks BT' de tutulumu olan hastaların klinik özelliklerinin mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru semptomları incelendiğinde en sık görülen semptomların öksürük (%46), halsizlik-kırgınlık (%67) ve nefes darlığı (%64,4) olduğu görüldü. Literatürde çalışmamızla korele olarak Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Covid-19 hastalarında en sık görülen semptomlar halsizlik-kırgınlık (%70,6), öksürük (%61,5) ve nefes darlığı (%29) olduğu belirtilmiştir. (147). Yine Lian ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da hastalarda en sık görülen semptomların ateş ve öksürük olduğu gösterilmiştir (148). Liu ve arkadaşlarının yaptıkları metaanaliz çalışmasında Covid-19 hastalarının ana klinik semptomlarını ateş (%78,8), öksürük (%53,9), halsizlik (%37,9) olarak sıralamışlardır (149).

Hastaların başvuru semptomları ve mortalite ilişkisi incelendiğinde ise öksürük, halsizlik-kırgınlık, baş ağrısı semptomları olan hastaların mortal seyretmediği ve bu durumun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bu durum bu semptomların daha çok üst solunum yolu enfeksiyonu tablosunda ve klinik seyir olarak daha hafif seyirli Covid-19 enfeksiyonu sırasında görülmesiyle ve bu semptomların erken hastalık döneminde görülüp tedaviye erken başlanıp hastalığın klinik ilerleyişinin yavaşlatılmasıyla açıklanabilir. Nefes darlığı semptomu ile başvuran hastaların ise mortal seyrettiği görüldü. Nefes darlığı semptomu literatürdeki çalışmalara göre de şiddetli Covid-19 enfeksiyonu sırasında görülen semptomdur (150). Nefes darlığı ile başvuran hastalarda akciğer tutulumunun yaygın olduğu ve bu nedenle de hastalığın şiddetli ve mortal seyrettiği düşünüldü.

Çalışmamızda hastaların %45,4' ünün ambulansla hastaneye başvurduğu ve ambulansla başvuran hastalarda 28 günlük mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Literatürde hastaneye başvuru şekli ve mortalite ilişkisi ile ilgili çalışma olmamakla birlikte bu durum klinik olarak kötü olan hastaların ambulansla hastaneye başvurması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hastaların %28,4' ünün yoğun bakımda takip edildiği ve yoğun bakım takibinin mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Yoğun bakımda takip edilen hastaların CURB-65 skoru ve MPV değeri ortalaması daha yüksekti. Dolayısıyla CURB-65 skoru ve MPV' nin hastaların yatış yeri ve 28 günlük mortalitesinin değerlendirilmesinde anlamlı olduğu görüldü. Literatürde çalışmamızla korele olarak Lippi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada şiddetli ve mortal seyreden Covid-19 hastalarında MPV' nin daha yüksek olduğu ve Covid-19' a bağlı mortalite için anlamlı bir belirteç olduğu gösterildi (151). Yine Carriel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Covid-19 hastalarında CURB-65 skorunun 30 günlük mortaliteyi öngörmesi açısından anlamlı olduğu görüldü (152).

Çalışmamızda servis yatışı olan hastaların semptom başlangıcından itibaren ortalama 7.günde, yoğun bakımda yatan hastaların ise ortalama 5.günde hastaneye yatışının olduğu görüldü. Literatürde çalışmamızla korele olarak Lian ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastalarda semptom başlangıcından itibaren hastaneye yatış süresi ortalama 7 gün olarak saptanmıştır (148). Yoğun bakım hastalarının hastaneye yatış süresinin daha erken olması hastalığın ve semptomların daha şiddetli ve hızlı ilerlemesiyle açıklanabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların vital bulguları incelendiğinde hastalarda ateş yüksekliği, hipotansiyon, taşikardi ve takipne olması mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Tüm bu bulgular hastaların klinik tablosunun ağır seyirli olduğunu ve yoğun bakım takibi açısından değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda CURB-65 skoru ile mortalite arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Literatürde çalışmamızla paralel olarak Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada vefat eden hastaların CURB-65 skorunun anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (89). Yine çalışmamız ile paralel olarak Satici ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; CURB-65 skoru 2 ve üstü olan hastaların 30 günlük

mortalitesini öngörmede %73 duyarlılık ve %85 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (153). CURB-65 skorunun Covid-19 pnömonili hastalarda yoğun bakım ihtiyacını belirlemesi ve mortalite öngörmesi açısından anlamlı olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda hastaların ileri oksijen desteği (entübasyon, HFNO, NIMV) ihtiyacı olmasının 28 günlük mortalite ve yoğun bakım ihtiyacı açısından anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$). Literatürde çalışmamızı destekler nitelikte Wuhan' da yapılan, tek merkezli retrospektif gözlemsel bir çalışmada mortalite oranının yoğun bakım hastalarında %61,5, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ise %81 olduğu saptanmıştır (95). Yine Covid-19 nedeniyle yoğun bakıma yatan 69.000 hastanın incelendiği sistematik bir çalışmada mortalite oranı %32,3 iken, mekanik ventilasyon uygulanan grupta bu oranın %59 olduğu bildirilmiştir (154). Hastaların yoğun bakım takibi sırasında ileri solunum yolu desteği ihtiyacı olması ve ileri solunum desteği uygulanması, hastalığın progrese olduğunun ve daha komplike seyrettiğinin bir göstergesi olup mortaliteyi etkilediğini düşünmekteyiz.

Bölüm 3: Acil servise başvuran ve Covid-19 tanısı alan PCR testi pozitif, toraks BT'de tutulumu olan hastaların tetkik sonuçlarının mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

1- Laboratuvar bulgularının mortalite ile ilişkisi:

Çalışmamızda vakaların hematolojik bulguları incelendiğinde MPV ($p=0,019$), RBC ($p=0,002$), HGB ($p=0,003$), RDW ($p<0,001$), NLR ($p<0,001$) değerleri 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Literatürde çalışmamızla korele olarak Hennry ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada RDW' nin sepsis, pnömoni ve diğer solunum yolu hastalıkları dahil olmak üzere çok çeşitli durumlarda morbidite ve mortalitenin yararlı bir öngörücüsü olduğu gösterildi (122). Yine çalışmamızla korele olarak Güçlü ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada şiddetli Covid-19 'un düşük HGB değerleri ile ilişkili olduğu, RDW' nin ise Covid-19' un şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (155). Ayrıca çalışmamızla korele olarak hastanemiz acil servisinde Ceyhan ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da yoğun bakım ünitelerine yatırılan Covid-19 hastalarında RBC ve HGB' de azalma ve RDW artışı tespit edilmiş ve mortalite açısından istatistiksel olarak

anlamlı saptanmıştır (156). Çalışmamızla korele olarak Lagunas-Rangel FA. tarafından yapılan çalışmada NLR' nin sadece kötü prognoz için değil mortalite için de önemli bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (157). Yine Liu ve arkadaşları tarafından 245 hasta üzerinde yapılan çalışmada da NLR değeri artmış olan hastaların mortalitesinin 15 kat arttığı gösterilmiştir (158).

Çalışmamızda MPV değerlerindeki artışın mortalite ile ilişkili olduğu ve yoğun bakım hastalarında MPV değerinin daha yüksek olduğu saptandı. Yine literatürde çalışmamızla korele olarak Güçlü ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Covid-19 hastalarında PLT sayısındaki azalmanın ve MPV' deki artışın mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (155). Yine Ceyhan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da benzer olarak yoğun bakım hastalarında MPV değerlerinde artış olduğu ve mortalite açısından da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (156). Artmış MPV değerlerinin, akut koroner sendrom, inme, VTE, abdominal ven trombozu, hatta preeklampsi dahil olmak üzere çeşitli trombotik bozuklukların ayırt edici özelliği olabileceği söylenmektedir. Covid-19 enfeksiyonu da trombotik süreçlerin oranının artmasına sebep olduğu için, artmış MPV değerlerinin kötü prognostik belirteç olabileceği düşünülmektedir. Biz de yaptığımız bu çalışma neticesinde MPV' nin bir kötü prognoz belirteci olarak ve mortalite öngörücüsü olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde lenfopeni prognostik bir belirteç olarak tarif edilmesine karşın bizim çalışmamızda mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Bunun sebebi olarak bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinin PCR pozitif ve toraks BT' de tutulumu olan vakalardan oluşması dolayısı ile de hastaların hemen hemen hepsinin belirli bir ciddiyet seviyesinde olmasından kaynaklı olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda vakaların biyokimyasal bulguları incelendiğinde 28 günlük mortalitesi olan vakalarda AST yüksekliği ($p=0,01$) ve albümin düşüklüğü ($p<0,01$) olduğu saptandı. Literatürde çalışmamızla korele olarak Mattiuzzi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da artmış AST ve azalmış albümin düzeyleri Covid-19 seyrinde kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (159). Çalışmamızda hastaların böbrek fonksiyon testleri incelendiğinde artmış üre ve kreatin değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu saptandı ($p<0,001$). Literatürde çalışmamıza benzer olarak Henry ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ve Bao ve arkadaşları tarafından yapılan

çalışmada da serum üre ve kreatin değerlerindeki artışın Covid 19' da artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (122, 160).

Çalışmamızda spesifik olmayan bir doku hasarı belirteci olan LDH mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Literatürde çalışmamızla korele olarak Poggiali ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada spesifik olmayan bir doku hasarı belirteci olan LDH' ın özellikle mortal seyreden hastalarda en çok yükselen parametrelerden biri olduğu gösterilmiştir (161).

Çalışmamızda kardiyak belirteçlerden troponin, CK-MB ve miyoglobin yüksekliğinin 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$). Literatürde çalışmamızla korele olarak Chapman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ve Khan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ağır seyirli Covid-19 vakalarında kardiyak biyobelirteçlerin yükseldiği, şiddetli Covid-19 vakalarında miyokardiyal hasar geliştiği ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (162, 163).

Çalışmamızda koagülasyon belirteçlerinden PT ($p<0,001$), D-dimer ($p<0,001$), fibrinojen ($p=0,041$) düzeylerinin mortal seyreden hastalarda artmış olduğu ve 28 günlük mortalite açısından da bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Literatürde çalışmamızla korele olarak Tang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ve Yao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da bu belirteçlerdeki artışın kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (164, 165). Tüm bu değerlerdeki artış hastaların trombotik süreçlere yatkınlığının arttığının birer göstergesidir ve dolayısıyla da birer mortalite belirtecidirler.

Çalışmamızda akut faz reaktanlarından CRP ve inflamatuar bir belirteç olan prokalsitonindeki artışların 28 günlük mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$). Literatürde çalışmamızla korele olarak Henry ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş ve bu parametrelerdeki artışın kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (122).

Literatürde ferritin prognostik bir belirteç olarak tarif edilmesine karşın bizim çalışmamızda mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Bunun sebebi olarak bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsinin PCR pozitif ve toraks BT' de tutulumu olan vakalardan oluşması dolayısı ile de hastaların hemen hemen hepsinin belirli bir ciddiyet seviyesinde olmasından kaynaklı olduğunu düşünüyoruz.

2-BT Bulgularının Mortalite ile İlişkisi:

Çalışmamızda hastaların BT bulguları incelendiğinde dağınık infiltrasyon bulgusunun mortalite ile ilişkili olduğu görüldü. Normalde Covid-19 hastalarında santral tutulum beklemeyiz ve eğer hastalarda santral tutulum da gerçekleşmişse hastalığın ciddi seyirli ve klinik, laboratuvar olarak da destekliyorsa sekonder bakteriyel enfeksiyon da gelişmiş olabileceğini düşünebiliriz. Bundan dolayı da bu tutulumun mortaliteyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda BT' de konsolidasyon bulgusunun 28 günlük mortalite açısından anlamlı olduğu saptandı (p=0,001). Literatürde çalışmamızla korele olarak Li ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada BT' de konsolidasyon bulgusunun hastalığın progrese olduğunu gösterir bir bulgu olduğunu ve hastalığın ağır seyrettiğini göstereceğini belirttiler (166).

Çalışmamızda BT' de plevral effüzyon bulgusu olan hastaların daha mortal seyrettiği görüldü (p=0,008). Literatürde çalışmamızla korele olarak Wu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada BT' de plevral effüzyon görülen vakalarda ek komplikasyonların geliştiği ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (167).

Çalışmamızda BT' de LAP bulgusunun istatistiksel olarak 28 günlük mortaliteyle ilişkili olduğu tespit edildi (p=0,042). Literatürde çalışmamızla benzer olarak Kwee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada mediastinal ve hiler LAP bulgusunun Covid-19' da nadir görülen bir durum olmasına karşın şiddetli klinik durumu olan vakalarda görüldüğü belirtilmiştir (168).

Bölüm 4: Acil servise başvuran ve Covid-19 tanısı alan PCR testi pozitif, toraks BT' de tutulumu olan hastaların CURB-65 skoru ve MPV değerinin birlikte kullanımının mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

Çalışmamızda hastaların CURB-65 skoru ve MPV değerleri birlikte incelendiğinde CURB-65 ve MPV yüksekliğinin mortalite açısından anlamlı olduğu görüldü. CURB-65 skoru ve MPV ayrı ayrı mortalite öngörücüsü olarak saptanırken birlikte kullanımının da mortaliteyi öngörmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Literatürde çalışmamıza benzer olarak Gölcük ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada toplum kökenli pnömonilerde CURB-65 skorunun bağımsız olarak mortalite öngörücüsü olduğu ve MPV ile korelasyonunun da 28 günlük mortaliteyi öngörmede daha etkili olduğu gösterilmiş (169). Literatürde ayrıca Covid-19' da MPV ve Covid-19' da CURB-65 skorunu inceleyen birçok çalışma mevcuttur fakat ikisinin beraber kullanımı yönünde yapılmış bir çalışma mevcut değildir. Bizler yaptığımız bu çalışmayla MPV ve CURB-65 skorunun beraber kullanımının Covid-19 pnömonilerde mortalite öngörücüsü olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz fakat bu anlamda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

6- SONUÇLAR

Çalışmayla Covid-19 tanısı olan ve acil serviste Covid-19 tanısı almış, PCR pozitif ve toraks BT' de tutulumu olan hastaların demografik özellikleri, başvuru şekilleri, başvuru şikâyetleri, ek hastalıkları, klinik durumları, CURB-65 skorları, laboratuvar parametreleri ve radyolojik görüntüleme bulgularını değerlendirdik.

Çalışmamızda yaş faktörünün, ek hastalıklardan KAH, HT, kanser/immünsüpresyon, SVO öyküsünün, yoğun bakım takibinin ve ileri oksijen desteği tedavisi almanın, **CURB-65 skorunun** yüksek olmasının, nefes darlığı semptomunun, ateş yüksekliği, taşikardi, takipne, hipoksi ve hipotansiyonun, hematolojik parametrelerden HGB, RBC, RDW, NLR ve **MPV**' nin, biyokimyasal parametrelerden üre, kreatin, LDH, AST, kardiyak markerlar (troponin, CK-MB, miyoglobin)'ın, koagülasyon parametrelerinden PT, D-dimer, fibrinojenin, akut faz reaktanlarından CRP, prokalsitoninin, BT bulgularından dağınık infiltrasyon, konsolidasyon, LAP ve plevral effüzyon bulgusunun mortaliteyle ilişkili olduğunu saptadık. Yine tüm değişkenler içinde yaş, SVO, kanser/immünsüpresyon ve diastolik kan basıncının bağımsız prognostik belirteçler olduğunu tespit ettik.

Ayrıca çalışmamızda CURB-65 skoru ve MPV değerinin birlikte kullanımının yoğun bakım takibi ve mortalite öngörmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük.

Covid-19 enfeksiyonu halen etkin tedavisi bulunamayan bir hastalık olarak ölümcül seyretmeye devam etmektedir. Tüm dünyada mortalitesi yüksek seyreden bir hastalık olması nedeniyle, özellikle yaşlı ve kronik hastalık öyküsü olan popülasyonda mortalite öngörücülerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7- KAYNAKLAR

1. AHN, Dae-Gyun, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020.
2. YUEN, Kit-San, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell & bioscience*, 2020, 10.1: 1-5.
3. RETTNER, Rachael. How does the new coronavirus compare with the flu. *Live Science*, 2020, 25.
4. TIAN, Sufang, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology*, 2020, 33.6: 1007-1014.
5. ABBASI, Seyed Hesameddin; BOROUMAND, Mohammad Ali. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now?. *The open cardiovascular medicine journal*, 2010, 4: 38.
6. ALEEBRAHIM-DEHKORDI, Elahe, et al. Acute kidney injury in COVID-19; a review on current knowledge. *Journal of Nephropathology*, 2020, 9.4: e31-e31.
7. RONCO, Claudio. Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Fluid Overload*, 2010, 164: 33-38.
8. ZHANG, Jixiang, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clinical microbiology and infection*, 2020, 26.6: 767-772.
9. YU, Caizheng, et al. Clinical characteristics, associated factors, and predicting COVID-19 mortality risk: a retrospective study in Wuhan, China. *American journal of preventive medicine*, 2020, 59.2: 168-175.
10. CEN, Y., et al. Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019—a multi-centre observational study. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020, 26.9: 1242-1247.
11. ZHOU, Fei, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 2020, 395.10229: 1054-1062.
12. JAYE, David L.; WAITES, Ken B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *The Pediatric infectious disease journal*, 1997, 16.8: 735-747.

13. SINGHAL, Tanu. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics*, 2020, 87.4: 281-286.
14. JACOFSKY, David; JACOFSKY, Emilia M.; JACOFSKY, Marc. Understanding antibody testing for COVID-19. *The Journal of arthroplasty*, 2020, 35.7: S74-S81.
15. UJIKE, Makoto; TAGUCHI, Fumihiro. Incorporation of spike and membrane glycoproteins into coronavirus virions. *Viruses*, 2015, 7.4: 1700-1725.
16. COMAS-GARCIA, Mauricio. Packaging of genomic RNA in positive-sense single-stranded RNA viruses: a complex story. *Viruses*, 2019, 11.3: 253.
17. MOUSAVIZADEH, Leila; GHASEMI, Sorayya. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2021, 54.2: 159-163.
18. BAKANLIĞI, TC SAĞLIK. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi. *Erişim: https://covid19bilgi. saglik. gov. tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi. pdf (Erişim Tarihi: 16.07. 2020)*, 2020.
19. VELAVAN, Thirumalaisamy P.; MEYER, Christian G. The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health*, 2020, 25.3: 278.
20. LI, Heng, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International journal of antimicrobial agents*, 2020
21. LETKO, Michael; MARZI, Andrea; MUNSTER, Vincent. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature microbiology*, 2020, 5.4: 562-569.
22. YUEN, Kit-San, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell & bioscience*, 2020
23. LOVATO, Andrea; DE FILIPPIS, Cosimo; MARIONI, Gino. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *American journal of otolaryngology*, 2020.
24. ESAKANDARI, Hanie, et al. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biological procedures online*, 2020, 22: 1-10.
25. SONG, Fengxiang, et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*, 2020, 295.1: 210-217.
26. BELEN-APAK, F. Burcu; SARIALIOĞLU, F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on

anticoagulant/thrombolytic therapy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2020, 50.2: 278-280..

27. XU, Zhe, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*, 2020, 8.4: 420-422.
28. CAMPBELL, Robert A., et al. Human megakaryocytes possess intrinsic antiviral immunity through regulated induction of IFITM3. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2019, 133.19: 2013-2026.
29. LI, Yueying; XIAO, Shu-Yuan. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *Journal of medical virology*, 2020, 92.9: 1491-1494.
30. LI, Yueying; XIAO, Shu-Yuan. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *Journal of medical virology*, 2020, 92.9: 1491-1494.
31. BECKER, Richard C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2020, 50: 54-67.
32. MCCRACKEN JR, George H. Etiology and treatment of pneumonia. *The Pediatric infectious disease journal*, 2000, 19.4: 373-377.
33. RUUSKANEN, Olli, et al. Viral pneumonia. *The Lancet*, 2011, 377.9773: 1264-1275.
34. WALLS, R.; HOCKBERGER, R.; GAUSCHE-HILL, M. Rosen's Emergency Medicine. *Concepts and*, 2017.
35. HAN, Yelin, et al. Corrigendum: Identification of Diverse Bat Alphacoronaviruses and Betacoronaviruses in China Provides New Insights Into the Evolution and Origin of Coronavirus-Related Diseases. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11.
36. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. Curr Biol. 2020.
37. SPITERI, Gianfranco, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Eurosurveillance*, 2020, 25.9: 2000178.
38. RAJNIK, Michael, et al. *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. Uniformed Services University Of The Health Sciences, 2021.

39. RIOU, Julien; ALTHAUS, Christian L. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance*, 2020, 25.4: 2000058.
40. DANCER, Stephanie J., et al. Putting a balance on the aerosolization debate around SARS-CoV-2. *Journal of Hospital Infection*, 2020, 105.3: 569-570.
41. FINI, Maryam Baghizadeh. What dentists need to know about COVID-19. *Oral oncology*, 2020, 104741.
42. LOTFI, Melika; HAMBLIN, Michael R.; REZAEI, Nima. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica chimica acta*, 2020.
43. LAUC, Gordan, et al. Fighting COVID-19 with water. *Journal of global health*, 2020, 10.1.
44. SONG, Ci, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biology of reproduction*, 2020, 103.1: 4-6.
45. RAHIMI, Farid; ABADI, Amin Talebi Bezmin. Challenges of managing the asymptomatic carriers of SARS-CoV-2. *Travel medicine and infectious disease*, 2020, 37: 101677.
46. ZAIM, Sevim, et al. COVID-19 and multi-organ response. *Current problems in cardiology*, 2020, 100618.
47. CHEN, Huijun, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The lancet*, 2020, 395.10226: 809-815.
48. DRAIN, Paul K., et al. Point-of-care HIV viral load testing: an essential tool for a sustainable global HIV/AIDS response. *Clinical microbiology reviews*, 2019, 32.3: e00097-18.
49. WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 82. 2020.
50. LIU, Yang, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20.6: 656-657.
51. BAKANLIĞI, TC SAĞLIK. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi. *Erişim: https://covid19bilgi. saglik. gov. tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi. pdf (Erişim Tarihi: 16.07. 2020)*, 2020.

52. KUCIRKA, Lauren M., et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction–based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Annals of internal medicine*, 2020, 173.4: 262-267.
53. BEIRIGER, Jason; NASH, David B. Testing Testimonial. *Population Health Management*, 2021.
54. NOGRADY, Bianca. What the data say about asymptomatic COVID infections. *Nature*, 2020.
55. BI, Qifang, et al. Household Transmission of SARS-COV-2: Insights from a Population-based Serological Survey. *medRxiv*, 2020.
56. GEBHARD, Catherine, et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of sex differences*, 2020, 11: 1-13.
57. AMBROSINO, Immacolata, et al. Gender differences in patients with COVID-19: a narrative review. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 2020, 90.2.
58. GUAN, Wei-jie, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 2020, 382.18: 1708-1720.
59. COMAS-HERRERA, Adelina, et al. Mortality associated with COVID-19 in care homes: international evidence. *Article in LTCcovid. org, International Long-Term Care Policy Network, CPEC-LSE*, 2020, 14
60. O'DRISCOLL, Megan, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*, 2021, 590.7844: 140-145.
61. JIN, Jian-Min, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Frontiers in public health*, 2020, 8: 152.
62. LIU, Hong, et al. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging and disease*, 2020, 11.3: 668
63. SU, Yen-Bo, et al. Cardiovascular manifestation and treatment in COVID-19. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2020, 83.8: 704.
64. WILLIAMSON, Elizabeth J., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 2020, 584.7821: 430-436.
65. CASTELLINI, Giovanni, et al. The impact of COVID-19 epidemic on eating disorders: A longitudinal observation of pre versus post psychopathological features in a sample of patients with eating disorders and a group of healthy controls. *International Journal of Eating Disorders*, 2020, 53.11: 1855-1862.

66. LOCKHART, Sam M.; O'RAHILLY, Stephen. When two pandemics meet: why is obesity associated with increased COVID-19 mortality?. *Med*, 2020.
67. SATTAR, Naveed, et al. BMI and future risk for COVID-19 infection and death across sex, age and ethnicity: Preliminary findings from UK biobank. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2020, 14.5: 1149-1151.
68. ABDELMASSIH, Antoine Fakhry, et al. Obese communities among the best predictors of COVID-19-related deaths. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*, 2020, 9.3: 102.
69. CODO, Ana Campos, et al. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1α/glycolysis-dependent axis. *Cell metabolism*, 2020, 32.3: 437-446. e5.
70. YANG, J. K., et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic medicine*, 2006, 23.6: 623-628.
71. . WU, Linda; GIRGIS, Christian M.; CHEUNG, Ngai Wah. COVID-19 and diabetes: Insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clinical Endocrinology*, 2020, 93.4: 390-393.
72. DRUCKER, Daniel J. Coronavirus infections and type 2 diabetes—shared pathways with therapeutic implications. *Endocrine reviews*, 2020, 41.3: 457-470.
73. LUO, Pan, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 2020, 103.1: 69-72.
74. WALLS, Alexandra C., et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 2020, 181.2: 281-292. e6.
75. LIPPI, Giuseppe, et al. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130.4: 304-309.
76. . RANUCCI, Marco, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 18.7: 1747-1751.

77. DE AZAMBUJA, Evandro, et al. Impact of solid cancer on in-hospital mortality overall and among different subgroups of patients with COVID-19: a nationwide, population-based analysis. *ESMO open*, 2020, 5.5: e000947.
78. LUNDON, Dara J., et al. A Decision Aide for the Risk Stratification of GU Cancer Patients at Risk of SARS-CoV-2 Infection, COVID-19 Related Hospitalization, Intubation, and Mortality. *Journal of clinical medicine*, 2020, 9.9: 2799.
79. ZHENG, Zhaohai, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 2020.
80. ZAIGHAM, Mehreen; ANDERSSON, Ola. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 2020, 99.7: 823-829.
81. FANG, Zhangfu, et al. Clinical characteristics of 2019 coronavirus pneumonia (COVID-19): an updated systematic review. *MedRxiv*, 2020.
82. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin JI. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases. 2020.
83. ZOU, Lirong, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *New England Journal of Medicine*, 2020, 382.12: 1177-1179.
84. WU, Zunyou; MCGOOGAN, Jennifer M. 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: 1239-1242.
85. GÖTZINGER, Florian, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2020, 4.9: 653-661.
86. Shi Y, Wang G, Cai X-p, Deng J-w, Zheng L, Zhu H-h, et al. An overview of COVID-19. Journal of Zhejiang University Science B. 2020:1.
87. . RICHARDSON, Safiya, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*, 2020, 323.20: 2052-2059.
88. . PETRILLI, Christopher M., et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Bmj*, 2020, 369.

89. ZHOU, Fei, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The lancet, 2020, 395.10229: 1054-1062.
90. WUNSCH, Hannah. Mechanical ventilation in COVID-19: interpreting the current epidemiology. 2020. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2020(ja)
91. WANG, Dawei, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 2020, 323.11: 1061-1069.
92. GIBSON, Peter G.; QIN, Ling; PUAH, Ser Hon. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*, 2020, 213.2: 54-56.
93. YE, Zheng, et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European radiology*, 2020, 30.8: 4381-4389.
94. WU, Chaomin, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 2020, 180.7: 934-943.
95. YANG, Xiaobo, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 8.5: 475-481.
96. LIAO, Shu-Chen, et al. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 2020, 24.1: 1-5.
97. BOMPARD, Florian, et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *European Respiratory Journal*, 2020, 56.1.
98. GUPTA, Aakriti, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 2020, 26.7: 1017-1032.
99. LAI, Chih-Cheng, et al. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*, 2020, 56.2: 106024
100. SHI, Shaobo, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 2020, 5.7: 802-810.

101. ZHU, Han, et al. Cardiovascular complications in patients with COVID-19: consequences of viral toxicities and host immune response. *Current cardiology reports*, 2020, 22.5: 1-9.
102. RIZZO, Paola, et al. COVID-19 in the heart and the lungs: could we "Notch" the inflammatory storm?. 2020.
103. ZHANG, JingCheng; WANG, SaiBin; XUE, YaDong. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus–infected pneumonia. *Journal of medical virology*, 2020, 92.6: 680-682.
104. CHEUNG, Ka Shing, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2020, 159.1: 81-95.
105. GU, Jinyang; HAN, Bing; WANG, Jian. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. *Gastroenterology*, 2020, 158.6: 1518-1519.
106. DING, Siyuan; LIANG, T. Jake. Is SARS-CoV-2 also an enteric pathogen with potential Fecal-Oral transmission: a COVID-19 virological and clinical review. *Gastroenterology*, 2020.
107. ZHANG, Chao; SHI, Lei; WANG, Fu-Sheng. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, 2020, 5.5: 428-430.
108. ZHENG, Kenneth I., et al. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease?. *Journal of Medical Virology*, 2021, 93.1: 323-335.
109. MAO, Ling, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 2020, 77.6: 683-690.
110. ZHAO, Hua, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *The Lancet Neurology*, 2020, 19.5: 383-384.
111. POYIADJI, Neo, et al. COVID-19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology*, 2020, 296.2: E119-E120.
112. WU, Yeshun, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*, 2020, 87: 18-22.

113. MICHARD, Frederic; VIEILLARD-BARON, Antoine. Critically ill patients with COVID-19: are they hemodynamically unstable and do we know why?. *Intensive Care Medicine*, 2021, 47.2: 254-255.
114. RONCO, Claudio; REIS, Thiago. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature Reviews Nephrology*, 2020, 16.6: 308-310.
115. CHENG, Yichun, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, 2020, 97.5: 829-838.
116. PEI, Guangchang, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2020, 31.6: 1157-1165.
117. YANG, Xianghong, et al. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 2020, 24.1: 1-8.
118. HIRSCH, Jamie S., et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney international*, 2020, 98.1: 209-218.
119. WEN, Cao, et al. Prevalence of acute kidney injury in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China. *China (3/13/2020)*, 2020.
120. XU, Shen, et al. Acute kidney injury at early stage as a negative prognostic indicator of patients with COVID-19: a hospital-based retrospective analysis. *medRxiv*, 2020.
121. GIANOTTI, Raffaele, et al. Cutaneous clinico-pathological findings in three COVID-19-positive patients observed in the metropolitan area of Milan, Italy. *Acta dermato-venereologica*, 2020, 100.6-7: 1-2.
122. HENRY, Brandon Michael, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2020, 58.7: 1021-1028.
123. TERPOS, Evangelos, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *American journal of hematology*, 2020, 95.7: 834-847.
124. LI, Juyi, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2020, 22.10: 1935-1941.

125. FARSHADPOUR, Fatemeh; TAHERKHANI, Reza. Antibody-Dependent Enhancement and the Critical Pattern of COVID-19: Possibilities and Considerations. *Medical Principles and Practice*, 2021.
126. CAO, Wei; LI, Taisheng. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Research*, 2020, 30.5: 367-369.
127. HUANG, Chaolin, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 2020, 395.10223: 497-506.
128. YOON, Soon Ho, et al. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): analysis of nine patients treated in Korea. *Korean journal of radiology*, 2020, 21.4: 494.
129. AKÇAY, MÜŞERREF ŞULE; ÖZLÜ, Tevfik; YILMAZ, Aydin. Radiological approaches to COVID-19 pneumonia. *Turkish journal of medical sciences*, 2020, 50.SI-1: 604-610.
130. AI, Tao, et al. Zhan Ch., Chen Ch., Lv W. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *Radiology*, 2020, 200642.
131. SIESWERDA, Elske, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19–an evidence based guideline. *Clinical Microbiology and Infection*, 2021, 27.1: 61
132. ALHAZZANI, Waleed, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive care medicine*, 2020, 46.5: 854-887.
133. RAJENDRAN, Karthick, et al. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *Journal of medical virology*, 2020, 92.9: 1475-1483.
134. CAGDAS, Deniz. Convalescent plasma and hyperimmune globulin therapy in COVID-19. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2021, 17.4: 309-316.
135. SENEFELD, Jonathon, et al. Therapeutic use of convalescent plasma in COVID-19 patients with immunodeficiency: A systematic review. *medRxiv*, 2020.
136. BARNES, Geoffrey D., et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the

anticoagulation forum. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2020, 50: 72-81.

137. SPYROPOULOS, Alex C., et al. Scientific and standardization committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020.

138. MOORES, Lisa K., et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 2020, 158.3: 1143-1163.

139. YISAK, Hiwot, et al. Effects of vitamin D on COVID-19 infection and prognosis: a systematic review. *Risk management and healthcare policy*, 2021, 14: 31.

140. HEMILÄ, Harri; CHALKER, Elizabeth. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients*, 2019, 11.4: 708.

141. JAMALIMOGHADAMSIAHKALI, Saeidreza, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *European journal of medical research*, 2021, 26.1: 1-9

142. BANERJEE, Amitava, et al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. *The Lancet*, 2020, 395.10238: 1715-1725

143. WU, Jianhua, et al. Place and causes of acute cardiovascular mortality during the COVID-19 pandemic. *Heart*, 2021, 107.2: 113-119.

144. KHAN, Md Mostaured Ali, et al. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*, 2020, 10.2.

145. XU, Jie, et al. The association of cerebrovascular disease with adverse outcomes in COVID-19 patients: a meta-analysis based on adjusted effect estimates. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2020, 29.11: 105283.

146. SIEPMANN, Timo, et al. Association of history of cerebrovascular disease with severity of COVID-19. *Journal of neurology*, 2021, 268.3: 773-784.

147. ZHANG, Guqin, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*, 2020, 127: 104364.

148. LIAN, Jiangshan, et al. Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 465 hospitalized cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang province in China. *Influenza and other respiratory viruses*, 2020, 14.5: 564-574.

149. LI, Jie, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of medical virology*, 2021, 93.3: 1449-1458.

150. DU, Yingzhen, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2020, 201.11: 1372-1379.

151. LIPPI, Giuseppe; HENRY, Brandon M.; FAVALORO, Emmanuel J. Mean Platelet Volume Predicts Severe COVID-19 Illness. In: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers, Inc., 2021.

152. CARRIEL, J., et al. CURB-65 as a predictor of 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 in Ecuador: COVID-EC study. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 2021.

153. SATICI, Celal, et al. Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, 98: 84-89.

154. SERAFIM, Rodrigo B., et al. Clinical course and outcomes of critically-ill patients with COVID-19 infection: A systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020.

155. GÜÇLÜ, Ertuğrul, et al. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2020, 66: 1122-1127.

156. CEYHAN, Mehmet Ali, et al. Mean platelet volume and red cell distribution width values in patients with COVID-19 admitted to intensive care units or wards from emergency department. *Archives of Current Medical Research*, 2021, 2.2: 88-92.

157. LAGUNAS-RANGEL, Francisco Alejandro. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Journal of medical virology*, 2020.

158. LIU, Yuwei, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*, 2020, 81.1: e6-e12.

159. MATTIUZZI, Camilla; LIPPI, Giuseppe. Serum prealbumin values predict the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Medical Virology*, 2020.

160. BAO, Jinfeng, et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clinica chimica acta*, 2020, 509: 180-194.

161. POGGIALI, Erika, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clinica chimica acta*, 2020, 509: 135-138.

162. CHAPMAN, Andrew R.; BULARGA, Anda; MILLS, Nicholas L. High-sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against COVID-19. *Circulation*, 2020, 141.22: 1733-1735.

163. KHAN, Inayat Hussain, et al. At the heart of COVID-19. *Journal of cardiac surgery*, 2020, 35.6: 1287-1294.

164. TANG, Ning, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2020, 18.4: 844-847.

165. YAO, Yumeng, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of intensive care*, 2020, 8.1: 1-11.

166. LI, Kunhua, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Investigative radiology*, 2020.

167. WU, Jing, et al. Interpretation of CT signs of 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *European radiology*, 2020, 30.10: 5455-5462.

168. KWEE, Thomas C.; KWEE, Robert M. Chest CT in COVID-19: what the radiologist needs to know. *RadioGraphics*, 2020, 40.7: 1848-1865.

169. GOLCUK, Yalcin, et al. Combination of mean platelet volume and the CURB-65 score better predicts 28-day mortality in patients with community-acquired pneumonia. *The American journal of emergency medicine*, 2015, 33.5: 648-652.