

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİSE BAŞVURAN GERİATRİK HASTALARDA COVİD-19 İLİŞKİLİ HASTANE İÇİ MORTALİTE İLE ACİL SERVİS ZİYARETİNDEKİ TESPİT EDİLEN KLİNİK VE TANISAL PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah SABIR

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Ankara, 2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ACİL SERVİSE BAŞVURAN GERİATRİK HASTALARDA COVİD-19 İLİŞKİLİ HASTANE İÇİ MORTALİTE İLE ACİL SERVİS ZİYARETİNDEKİ TESPİT EDİLEN KLİNİK VE TANISAL PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülşah SABIR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet ERGİN

ACİL TIP ANABİLİM DALI

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. Tarih (06.09.2021)

İmza
Adı SOYADI

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim üzerinde büyük emeği olan gerek tıbbi gerek tıp dışı konularda her zaman yanımda olduğunu hissettiren kıymetli hocam ve tez danışmanım Sayın. Doç. Dr. Mehmet ERGİN'e, asistanlığım boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle her zaman yol göstericimiz olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şervan GÖKHAN olmak üzere kendilerinden çok şey öğrendiğim hocalarım Prof. Dr. Ayhan ÖZHASENEKLER, Prof Dr. Hakan OĞUZTÜRK, Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK, Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Gül PAMUKÇU GÜNAYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Fatih Ahmet KAHRAMAN, Dr. Öğr. Üyesi Çağdaş YILDIRIM, Dr. Öğr. Üyesi Alp ŞENER'e ve Dr. Öğr. Üyesi Fatih TANRIVERDİ'ye, yoğun çalışma şartarı altında ikinci bir aile olduğumuz uzman abi ve ablalarım ve asistan kardeşlerime;

Asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Merve UNUTMAZ'a ve Dr. Elif Tuğçe Şahin'e;

Yoğun tez yazma sürecimde bana yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Uzm. Hem. Yavuz Can MADENCİOĞLU ve Uzm. Hem. Bahar ATICİ'ya;

Bu günlere gelmeme vesile olan, hiçbir zaman desteklerini ve güvenlerini benden esirgemeyen ve her anımda yanımda hissettiğim değerli annem, babam ve ablam ve kardeşime;

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... **iii**
TEŞEKKÜR ..... **iv**
İÇİNDEKİLER……..**v**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **viii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **x**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xi**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **xii**
1.GİRİŞ VE AMAÇ……**1**
2.GENEL BİLGİLER……**2**
2.1. COVİD 19 Hastalığı ……**2**
2.2 Tanım……**2**
2.3 Tarihçe……..**2**
2.4. Epidemiyoloji……**3**
2.5. Etiyoloji……**4**
2.6 Risk Faktörleri……**4**
2.6.1. Yaş……..**4**
2.6.2 Cinsiyet ……...**5**
2.6.3. Diyabetus Mellitus……**5**
2.6.4. Hipertansiyon……**5**
2.6.5. Kardiyovasküler Hastalık……**6**
2.6.6. Kronik Akciğer Hastalıkları ……**6**
2.6.7. Malignite……**6**
2.7. Klinik Belirti ve Bulgular ……7
2.8. Laboratuar Bulguları……...**9**
2.9. Görüntüleme Yöntemleri……...**10**
2.9.1. Akciğer Grafisi……**10**
2.9.2. Bilgisayarlı Tomografi……...**11**
2.10. Tanı……..**13**
2.11. Tedavi……..**14**
2.11.1. Klorokin ve Hidroksiklorokin……...**17**
2.11.2. Favipravir……...**17**

2.11.3. Lopinavir/Ritonavir……...18
2.11.4.Remdesivir……..18
2.11.5.Antikoagülan Tedavi……19
2.11.6.Kortekosteroidler……...19
2.11.7. Antisitokin ve İmmünmodülatör İlaçlar……..20
2.11.8. Konvelasan Plazma Tedavisi……20
2.3. Covid-19 Takibinde Kullanılan Bazı Biyobelirteçler……..21
2.3.1 Üre……...21
2.3.2. Kreatinin……..21
2.3.3.Laktat Dehidrogenaz……21
2.3.4. Aspartat Amino Transferaz ve Alanin Aminotransferaz……22
2.3.5. Kreatinin Kinaz……..22
2.3.6. Troponin I……...22
2.3.7. D-Dimer……...22
2.3.8. Prokalsitonin……...23
2.3.9. Ferritin……23
2.3.10.Lökosit……...23
2.3.11. Trombosit……...23
2.3.12.Hemoglobin……24
2.3.13.Nötrofil……24
2.3.14. Lenfosit……...24
2.3.15.C-Reaktif Protein ……...25
3.GEREÇ VE YÖNTEM…… 26
3.1. Araştırmanın Amacı ve Tasarımı……26
3.2. Araştırma Soruları……26
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi……..27
3.4. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman……28
3.5. Veri Toplama Araçları……...28
3.5.1 Hasta takip formu……...29
3.5.2. AVPU skalası……..29
3.5.3 CURB-65 skalası……30
3.5.4. CT severity index……30
3.6. Verilerin Toplanması……30
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi……...31

3.8. Araştırmanın Etik Yönü……31

4.BULGULAR……...32

5.TARTIŞMA……41

6. SONUÇ……47

7.KAYNAKLAR……...48

8.EKLER……...73

Ek.1.Hasta Takip Formu……..73

Ek.2.Özgeçmiş Örneği……..75

Ek.3.Etik Kurul Onayı……78

ÖZET

GİRİŞ: Covid-19 2019 yılı sonlarında Çin'in Wuhan kentinde başlamış ve kısa sürede tüm dünyada yayılmıştır. Halen etkili bir tedavisi bulunamamıştır. Yaşlı hastalarda ağır seyir gösterdiği bilinmektedir. Bu çalışmada 65 yaş üstü hastaların mortalitesini etkileyen ek faktörlerin değerlendirilerek, Koronavirüs ve mortalite ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM: ÇalışmamızdaAnkara Şehir Hastanesi acil servisine Nisan 2020-Eylül 2020 tarihleri arasında başvuran ve Covid-19 tanısı alan 65 yaş üstü 1469 hasta dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır. Hastaların demografik bulguları, laboratuar sonuçları, görüntüleme sonuçları, AVPU ve CURB-65 skorları değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışma dahil edileme kriterlerini karşılayan 730(%49,7)'u kadın, 739(%50,3)'u erkek 1469 hasta ile yapılmıştır. Hastaların yaşı 65-101 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 76.15 olarak bulunmuştur.

28 günlük ölüm varlığına göre biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde; üre, kreatinin, ldh, troponin I, ck, lökosit, lenfosit, d-dimer değerleri ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yaşamsal bulgular, inotrop tedavi alıyor olmak ve mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

SONUÇ: Çalışmamızda Covid-19 hastalarında mortaliteyi etkileyen faktörler değerlendirilmiş olup, troponin I, prokalsitonin ve ast yüksekliği, toraxbt tutulum oranının %50-75 arasında olması, sp02 değerinin <%90 olması ve inotrop tedavi alıyor olmanın mortaliteyi en fazla etkileyen parametreler olduğu görülmüştür. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: COVİD-19, yaşlı, mortalite, Koronoviridae

ABSTRACT

INTRODUCTION: Covid-19 started in Wuhan, China at the end of 2019 and spread allover the world in a short time. No effectivetreatment has yet beenfound. It is known that it has a severe course in elderlypatients. Inthisstudy, it wasaimedtoinvestigate the relationshipbetween coronavirus and mortalitybyevaluating the additionalfactorsaffecting the mortality of patientsover 65 years of age.

MATERIALS AND METHODS: Inourstudy, 1469 patientsover the age of 65 whoappliedto the Ankara City Hospitalemergencydepartmentbetween April 2020 and September 2020 and werediagnosedwith Covid-19 wereincluded. The studywasconductedretrospectively. Demographicfindings, laboratoryresults, imagingresults, AVPU and CURB-65 scores of the patientswereevaluated.

RESULTS: Thestudywasconductedwith 1469 patients, 730 (49.7%) female and 739 (50.3%) male, who met the inclusioncriteria. The age of the patientsranged from 65 to 101, with a meanage of 76.15.

When the biochemicalparameterswereevaluatedaccordingto the presence of 28-day death; A significantcorrelationwasfoundbetweenurea, creatinine, ldh, troponin I, ck, leukocyte, lymphocyte, ast, alt, d-dimer values and mortality. A significantcorrelationwasfoundbetween vital signs, being on inotropictherapy, and mortality.

CONCLUSION: Inourstudy, the factorsaffectingmortality in Covid-19 patientswereevaluated, and it wasobserved that troponin I, procalcitonin and ast,elevation, thorax CT uptake rate between 50-75%, sp02 value<90%, and being on inotropictreatmentwere the parameters that mostaffectedmortality. However, morework is needed on thissubject.

KEYWORDS: COVID-19, elderly, mortality, Koronoviridae

KISALTMALAR

ACE-2 : Anjiotensin dönüştürücü enzim 2

ALT : Alanin aminotransferaz

ARDS :Akutrespiratuardistress sendromu

AST : Aspartat aminotransferaz

BT : Bilgisayarlı tomografi

CDC :Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

CK: Kreatinin kinaz

CRP : C-reaktif protein

CoV : Koronavirüs

DM : Diabetes mellitus

Hb : Hemoglobin

HT : Hipertansiyon

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KVH : Kardiyovasküler hastalık

LDH **:**Laktat dehidrogenaz

MERS **:**Ortadoğu solunum sendromu

PIMS : Pediatrik inflamatuar multisistem sendromu

Plt : Platelet sayısı

RT-PCR : Real time polimerasechainreaction

SARS : Şiddetli akut solunum sendromu

Wbc :Beyaz kan hücreleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1-Covid-19 Akciğer GrafiBulguları…….

Şekil 2-Covid-19 Akciğer Tomografi Bulguları.....

Şekil 3-SARS-CoV-2 yaşam siklusu ve mevcut tedavi algoritmalarında kullanılan ilaçların etki mekanizması……

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1- Klinik veya invitro çalışmalarda COVID-19 tedavisi için araştırılan antiviral ilaçlar.....

Tablo 2- AVPU Skalası.....

Tablo 3-Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri……..

Tablo 4-Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Klinik Bulguları…….

Tablo 5-Çalışmaya Dahil Edilen HastalarınKlinik Özelliklerinin Dağılımı……

Tablo 6- Çalışmaya Dahil Edilen HastalarınLaboratuvar ve RadyolojikTetkik Sonuçları……

Tablo 7-Çalışmaya Dahil Edilen HastalarınLaboratuvar ve RadyolojikTetkik Sonuçlarının Dağılımı…….

Tablo 8-Çalışma Grubunun Acil Servis Sonlanım Sonuçları……

Tablo 9-Hastaneye Yatan Hastalarda Çalışma Grubuna Göre Dağılımı……..

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Covid-19 (Yeni Koronavirüs Enfeksiyonu) 2019 yılı sonunda etiyolojisi bilinmeyenpnömoni vakaları olarak Çin'in Wuhan şehrinde görülmüştür. (1,2) Bu yeni tip virüs 7 Ocak 2020 tarihinde daha önce insanlarda görülmemişyeni bir Koronavirüs(2019-nCoV) çeşidi olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adıKoronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak, virüs ise Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs (SARS CoV)'e yakın benzerliğindendolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar neticesiyarasaların en olası doğal konak olabileceğini göstermiştir (3).

SARS-CoV-2 temel olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Öte yandan hasta bireylerinöksürme, hapşırma yoluyla ortaya çıkan damlacıklarına diğer bireylerin elleri iletemas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve temasetmesi ile bulaşmaktadır. Enfeksiyonun en yaygın belirtileri ateş, öksürük ve dispnedir. Daha ciddi vakalarda, pnömoni, Akut Respiratuar DistresSendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olmaktadır (4).

Yaşlı hastaların nüfusu toplumun önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Ülkemiz için de TÜİK verilerine göre; yaşlı nüfus son 5 yılda %22,5 artmıştır ve nüfusun %9,5'i gibi önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (5). Yaşlı hastaların acil servise sık başvuran ahsta grubu olması, Covid-19 için riskli grupta bulunmaları gibi nendeler çalışmada 65 yaş üstü hastaların tercih edilme nedeni olmuştur.

Bu çalışmada 65 yaş üstü hastaların mortalitesini etkileyen ek faktörlerin değerlendirilerek, Koronavirüs ve mortalite ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Covid 19

2.2.Tanım

SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgını, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. COVID-19 hızla birçok ülkeye yayılmış ve 11 Mart 2020 tarihine kadar 4000'den fazla insanın ölümüne yol açması sonucu Dünya Sağlık Örgütü tarafından resmen pandemi olarak ilan edilmiştir (6). COVID-19 hastalığı, yeni bir koronavirüs tipinin neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen bir solunum yolu hastalığıdır. Hastalığın ana klinik semptomları ateş, öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığıdır (7).

2.3.Tarihçe

Grip, çiçek ve poliomyelithastalıklarınınçok önceden bilinmesine rağmen, koronavirüslerin insan popülasyonunda hastalığa neden olduğu yakın zamanda anlaşıldı. 1960'larda keşfedildiklerinde koronavirüsler hakkında pek bilgi edinilememişti. Sivri uçlu bir proteinden oluşan zarla çevrili RNA'ları olduğu biliniyordu ve bu sivri uçlu şekil taça benzetildiği için korona adı verilmişti. Korona Latince'de taç anlamına gelmektedir. Birçok suşu olmasına rağmen Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention) (CDC) insanları enfekte edebilen yedi virüs suşunu tanımlamaktadır. Bu virüs suşlarının dördü grip benzeri hafif semptomlarla seyreden hastalıklara neden olurken, üç virüs suşu ağır tablolar ile seyredebilmektedir (8,9).

Aralık 2019'da ağır pnömoni ve ölüme neden olan ciddi vakalar ilk olarak Çin'in Wuhan şehrindebildirildi. Etiyolojisi bilinmeyen bu vakalar DSÖ tarafından incelemeye alındı. Kısa süre sonra vaka sayıları hızlı bir biçimde artarak Çin'den tüm dünyaya yayıldı (10). Yapılan çalışmalar ile 7 Ocak 2020'de SARS-COV-2'nin genom yapısı ortaya çıkartıldı (11). 30 Ocak 2020'de ise DSÖ tarafından 2019-nCoV uluslararası öneme sahip halk sağlığı acil durumu olarak ilan edildi (11). Resmi olarak 11 Şubat 2020'de ise Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVİD-19) olarak adlandırıldı (12).

2.4. Epidemiyoloji

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin başkenti olan Wuhan kentinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları görülmeye başlandı. Wuhan'ın güneyindeki Wuhan Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı çalışanlarında kümelenme olduğu belirtildi. Hastalık etkeninin daha önce insanlarda saptanmamış, hayvanlardan insanlara geçen ve insandan insana bulaşan yeni bir tür Koronavirüs (2019 n-CoV) olduğu Ocak 2020'de tanımlandı (13).

Covid-19 pandemisi, Kasım 2019'dan Şubat 2021'e kadar toplam vaka sayısı 100 milyonun üstünde olduğu bildirilmiş ve 2 milyondan fazla kişinin ölümüne neden olmuştur (14). Enfeksiyon Wuhan'ın güneyindeki Wuhan Güney Çin Deniz ürünleri Şehir Pazarından yayılmaya başlamış olsa da ilk vakanın kesin enfeksiyon yolu belirsizliğini korumaktadır (10). Öncelikle Asya kıtasında başlayan salgın ardından Avrupa, Amerika ve Afrika kıtalarına sıçramıştır.

Hastalığın ilk tanımlanmasından sonra bulaş yolunun insandan insana doğrudan temas ile olduğu görülmüştür. Esas bulaş damlacık yoluyla olmaktadır. Bu yönden SARS-CoV-2 influenzaya benzemektedir. Damlacık yoluyla enfekte olan bir kişinin solunum salgılarından mevcut olan virüs öksürük, hapşırık veya konuşma yoluyla mukozayla temas ederek başka bir insana bulaşabilir. Ayrıca enfekte kişinin ortama salgıladığı damlacıklara diğer kişilerin elleriyle temas etmesi ve sonrasında ellerinin ağız, burun veya göz mukozasına sürmesi ile de virüs bulaşabilir. Yapılan çalışmalar ışığında virüsün damlacık içinde 3-4 saat, karton üzerinde 24 saat, plastik veçelik yüzeylerde 3-4 gün yaşayabildiği gösterilmiştir. Virüsün damlacık yoluyla iki metreye kadar yayılabildiği tahminedilmektedir (15). Ek olarak virüsün asemptomatik veya inkübasyon periyodundaki insanlardan geçme ihtimalinin olması virüsün yüksek bulaştırıcılığı olduğunu göstermektedir (16). Virüsün vertikal yolla geçmediği düşünülmekte olup, gebelik dönemi çalışmalarda 3. trimestır içinde geçirilen covid enfeksiyonlarının maternal mortaliteye neden olmadığı ve yenidoğanda anlamlı klinik bulgu görülmediği gözlemlenmiştir (17).

Çocukların enfeksiyon riski erişkinlerle aynı olmakla birlikte yapılan çalışmalarda hastalığın hafif seyrettiği ve mortalite oranının az olduğu görülmüştür. Buna gerekçe olarak çocukların immün sisteminin hızlı ve güçlü olması ve komorbit hastalıklarının olmaması gösterilmiştir (18).

2.5.Etiyoloji

Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae familyasındaki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Orthocoronavirinae alt ailesi içinde, CoV'lerin genomu zarflı, pozitif tek sarmallı RNA ve boyutu 26 kb ila 32 kb arasında değişen virüslerdir. Hem α- hem de β-CoV cinslerinin memelileri enfekte ettiği bilinmektedir; β-CoV'lerin neden olduğu son iki viral pnömoni salgını, Şiddetli Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome = SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromudur (Middle East Respiratory Syndrome= MERS). SARS-CoV'un 2002 yılında, patlak vermesi ilk olarak yine Çin'de bildirilmiş ve daha sonra dünya çapında hızla yayılarak %11 mortalite oranı ile yüzlerce ölüme neden olmuştur (19,20).Öte yandan MERS-CoV 2012 yılında ilk olarak Suudi Arabistan'da ortaya çıkmış ve dahasonra (%37 fatalite ile) diğer ülkelere yayılmıştır (6,7). COVID-19 hastalığına neden olan SARS CoV-2 de korona virüs ailesinden olup ciddi solunum yetmezliği oluşturan zarflı bir RNA virüsüdür. Önceki korona virüslerin ölüm oranları daha yüksektir, yeni karşılaştığımız koronavirüsün ölüm oranı ise % 3-4 olarak tahmin edilmektedir (21).

2.6. Risk Faktörleri

Covid-19 semptomları komorbit hastalıkları olan ileri yaşlı insanlarda daha ağır seyretmektedir. Bu komorbit hastalıklar arasında diyabetus mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları ve maligniteler yer almaktadır. Bu risk faktörleri hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir (22,23).

2.6.1.Yaş

Covid-19 hastalığının prognozunun yaş arttıkça kötüye gittiği bilinmektedir (24). Covid-19 hastalığı tüm yaştaki insanları etkilemesine rağmen 14 yaşından küçük olanlarda daha az görülmektedir ve bu hastalarda asemptomatik seyretme oranı daha fazladır (25). Yaşlılarda akciğer fonksiyonlarının zayıflaması ve immün sistemin daha az çalışması nedeniyle viral replikasyon artmakta ve mortalite oranı yükselmektedir (26).

Ülkeler arası mortalite oranları farklılık göstermektedir. Bunun nedeni olarak ülkelerde yaşayan insanların yaş dağılım oranları ve komorbit hastalıkları görülmektedir. Yaşlı bakım evi veya huzurevi gibi yerlerde yaşama oranı da ölüm yüzdesini etkilemektedir. 45 ülkeden alınan verilerle yapılan bir çalışmada bireylerde mortalite riski ve yaş arasında logaritmik bir ilişki olduğu gösterilmiştir (27).

2.6.2.Cinsiyet

Covid-19 için erkek cinsiyet risk olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada erkeklerin ölüm oranının kadınlardan 2,4 kat fazla olduğu gösterilmiştir (28). Bunun önemli bir nedeni olarak erkeklerin ev dışı ortamlarda daha çok bulunması ve dolayısı ile bulaş riskinin yüksek olması sayılabilir. Ayrıca öncelikli olarak karaciğer ve akciğerde bulunan ADAM17 protein Anjiotensin Converting Enzim 2 (ACE-2) miktarını arttırarak virüsün hücre içine girişini engeller ve östradiol bu proteinin seviyesini arttırmaktadır (29).

2.6.3.DiyabetusMellitus

Diyabetusmellitus (DM) dünya genelinde en fazla görülen kronik hastalıklar arasında yer alır. Sıklığı gelişmekte olan ülkelerde daha fazladır. İnsan monositlerindeki glikoz seviyesinin artması sonucu; glikoliz ile reaktif oksijen moleküllerinin artması ile SARS-CoV-2 virüs replikasyonu artmaktadır (30). Bu nedenle hiperglisemi sonucunda Covid-19 hastalığının prognozu kötüleşebilir ve hatta mortaliteye neden olabilir. Bunun sonucunda tip1 veya 2 DM tanılı Covid-19 hastalarında glisemik kontrolün önemi ortaya çıkmaktadır. Ancak hastalığın kendisi de glisemik kontrolün bozulmasına neden olabilmektedir(31).Diyabeti olan Covid-19 hastalarının mortalite oranının yüksek olmasının potansiyel nedenlerinin inflamatuar sitokin artışı ve immünolojik disregülasyon olduğu düşünülmektedir(32).

2.6.4.Hipertansiyon

Hipertansiyon da sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Genetik faktörler, yaşam tarzı, stres, obezite ve sigara gibi faktörler ile tetiklenir. Yaş ile birlikte tansiyon görülme sıklığı da artar (22,33).

SARS-CoV-2 virüsü hücre içine ACE-2 reseptörleri ile girer. Bu ilişki nedeni ile hipertansiyonu olan hastalarda Covid-19 hastalığının prognozunun ve mortalite oranının daha kötü olacağı öngörülmüştür (34,35).

2.6.5.Kardiyovasküler Hastalık

On bin hasta ile yapılan ve Covid-19 mortalitesini araştıran bir meta analizde kardiyovasküler hastalığı olan hastaların mortalite oranı diğer hastalar göre yüksek çıkmıştır. Bunun nedeni vasküler fibroblastlarda ve miyositlerde ACE-2 ekspresyonudur. Kalp hücrelerindeki hasar inflamatuar hücreleri uyarır ve bu durum hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkiler (36).

Covid-19 un kardiyak komplikasyonları arasında miyokardit, perikardit, miyokardiyal enfeksiyon, kardiyak aritmiler, kalp yetmezliği ve tromboembolik olaylar yer alır. Bu durumlar nedeniyle EKG değişiklikleri ve kardiyak biyomarkerlarda yükseklikler saptanabilir (37).

2.6.6.Kronik Akciğer Hastalıkları

SARS-CoV-2 akciğerde alveoller epitelyal hücrelerde tutulum yapar ve solunum sistemi ilk tutulum yaptığı sistemlerden biridir. Hastalığın prognozunda solunum sisteminin önemli bir role sahip olup olmadığını araştırmak amacı ile kronik akciğer hastalıklarının Covid-19 mortalite ve morbiditesine etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)varlığının Covid-19 için kötü prognozlu seyretme ihtimalini arttırdığı görülmüştür (24).

2.6.7. Malignite

Hücrelerin anormal ve kontrolsüz şekilde çoğalması kanser adını alır. Kanser hastaları diğer bireylere göre hastalıklara daha duyarlı hale gelirler. Malignite ve kemoterapi gibi tedaviler sonucunda bağışıklık sistemi hücrelerinin çoğalması ve büyümesi sekteye uğrar ve hastalar immünsüprese hale gelir. Bu nedenlerle malignitesi olan hastalarda Covid'19 un prognozu daha kötüdür (24,38).

2.7.Klinik Belirti ve Bulgular

Covid-19 virüsü ile temastan sonra inkübasyon süresi 14 gün olarak bilinmektedir ancaksemptomlar ortalama 4 ila 5 gün içinde başlar (39). En sık görülen semptomlar ateş, kuru öksürük ve halsizliktir (40). Bu semptomların dışında boğaz ağrısı, nefes darlığı, baş ağrısı, tat ve koku kaybı, miyalji ve ishal gibi semptomlar da görülebilmektedir. Hastalığın asemptomatik olarak seyretmesinin yanında septik şok, ARDS, çoklu organ yetmezliği ve ölüm ile de sonuçlanabilmektedir (41). İleri yaş ve komorbit hastalıkları nedeni ile yüksek riskli kişilerde hastalığın ARDS ve çoklu organ yetmezliğine ilerleme riski daha yüksek olarak bulunmuştur. Hastaların nefes darlığı ve akciğer tutulumunun şiddeti değişkenlik göstermektedir (42,43).

Klinik durum ve akciğer tutulum şiddetine göre hastalık aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır: (44)

1.Hafif Seyirli: Pulmoner tutulum yoktur, ateş, öksürük, miyalji gibi hafif semptomlar eşlik eder.

2.Hafif/Orta Viral Pnömoni: pulmoner tutulum vardır ancak tutum oranı %50'den azdır. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) tutulum bulguları mevcuttur. Oda havasında oksijen saturasyonu %90'ın altına düşmez.

3.Ağır Viral Pnömoni; iki farklı klinik tablo ile karşımıza çıkar

a. Pulmoner tutulum %50 den fazla ve oksijen saturasyonu %90'dan azdır ancak oksijen desteği ile hasta stabil hale gelir.

b. PaO_2 değeri %70 en düşük olan, klinik tablonun hızla kötüye gittiği hastalardır. Bu hastalar ARDS, çoklu organ yetmezliği ve benzeri klinik tabloya sahip hastalardır. Bu hastalar kritik hastalık grubundadır (44).

Hastalığın asemptomatik olarak geçirildiği bilinmekle birlikte bu vakaların hastalığın yayılımında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Hastaların 2/3'ünde semptom olarak öksürük görülmüştür. Öksürüğün karakteri kuru vasıflı ve az balgamlı şekildedir. Burun akıntısı, hapşırmave boğaz ağrısı gibi üst solunum semptomları görülebilmeklebirlikte sıklığı fazla değildir (45). Solunum semptomlarının yanında bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem yakınmaları da başvuru sebebi olabilir (41). Tat ve koku duyu kaybı ile başvuran hastalarda da Covid-19 enfeksiyonu düşünülmelidir (1). Ayrıca hastalarda sık görülmese de serebrovasküler olaylar, kraniyal sinir tutulumları ve dermatolojik semptomlar görülebilir (46).

Covid-19 hastalığında endotelyal hasar, staz ve dolaşımdaki protombotik faktörlerin artışıyla hiperkoagülopati oluşabilmektedir ve bu da ciddi klinik tablosu olan hastalarda yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olabilmektedir (46).

Pediatrik popülasyonda görülen semptomlar erişkinlerle benzer olmakla birlikte çocuklarda hastalık daha hafif seyirlidir. Çin'de 2135 çocukla yapılan bir çalışmada hastalığın her yaştaki çocukta görüldüğü ve çocuklarda hastalık açısından cinsiyetler arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Kritik hastalık durumunun isebiryaşından küçük çocuklarda daha sık olduğu belirtilmiştir (47).

Çocuk hastalarda hastalığın erişkinlere göre daha az ve hafif seyretmesinin nedeni tam olarak bilinememekle birlikte patogenezde rol alan faktörlerin çocukların daha az viral yüke maruz kalmaları, sigara maruziyetinin az olması, ACE-2 enzim ekspresyonlarının farklılığı olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda son zamanlarda pediatrik inflamatuar multisistem sendromu (PIMS) tanımlanmıştır. Bu hastalık nadir ancak ölümle sonuçlanabilen ciddi bir durumdur. Semptomları arasında 3 ila 4 gün süren sürekli ateş, döküntü, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal bulgular, tansiyon düşüklüğü, baş ağrısı, konfüzyon, miyokardit, takipne ve dispne yer alabilir (48,49). Uzamış ateş ile başvuranve, gastrointestinal sistem bulguları olan çocuk hastalar PIMS açısından yakın takip edilmelidir.

Çin'de yapılan bir çalışmada 44.672 hasta incelenmiş ve hastaların kliniklerinin %81'i hafif, %14'ü orta-ağır pnömonive; %5'i ise kritik pnömoni şeklinde olduğu sonucuna varılmıştır. Genel mortalite oranı %2,3 olarak saptanmıştır. Kritik grupta olan hastaların mortalite oranı ise %49 olarak bulunmuştur (50). Ciddi seyir ve mortalite oranı bölgesel olarak değişebilmektedir.

Altmış beş yaş üstü bireylerin COVID-19 hastalığına daha duyarlı olduğu morbidite ve mortalite açısından riskli grubu oluşturduğu bildirilmektedir. Yaşlı bireylerde enfeksiyonların genellikle atipik seyirli olması nedeniyle hastalıkların tanılanması ve yönetim süreci güçtür. Yaşlanmanın fizyolojik değişiklikleri, kalp ve akciğer hastalığı, hipertansiyon, diyabet gibi komorbid durumlar ve geriatrik sendromlar COVID-19 hastalığının prognozunu olumsuz etkileyebilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben yaşlı bireylerde çoklu organ yetmezliklerine neden olan ciddi komplikasyonların görülme sıklığı da artmaktadır (51-53).

2.8.Laboratuvar Bulguları

SARS-CoV-2 virüsü insan hücrelerine girdikten sonra hızla çoğalmaya başlar. İnsan vücudu tarafından bu çoğalmaya yanıt olarak çeşitli kimyasal maddeler salgılanır. Bunların bazıları interlökinler, kemokinler, interferon ve tümor nekrozis faktördür. Bu hızlı yanıt immün sistemi kontrolsüz şekilde çoğalma şeklinde uyarırsa, '*sitokin fırtınası*' denilen durum ortaya çıkabilir ve bu durum hayati tehdit edebilmektedir (54).

Covid-19 hastalığı tanısı alan hastalarda laboratuvar bulgularının hastalığın gidişatı ve ölüm oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başvuru anında hastalarda en sık görülen

laboratuvar bulgusu lenfopeni olmakla birlikte lökopeni, trombositopeni, yüksek C-reaktif protein (CRP), aminotransferazlar, kreatin kinaz, d-dimer, troponin ve ferritin serum düzeylerinin artışı görülebilmektedir.

Ağır lenfopeni varlığı mortalite ile ilişkili bulunmuştur. CRP, ferritin ve prokalsitonin 'akut faz reaktanları' olarak kullanılmaktadır ve Covid-19 hastalarında CRP ve ferritin serum düzeyleri normalden yüksek olarak saptanmıştır (55). Prokalsitonin düzeyi ise genelde enfeksiyonun başında normal aralıktadır ancak devam eden süreçte sekonder enfeksiyonlar nedeni ile artabilir (56).

Covid-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen 'hiperkoagülapati' sonucu serum d-dimer düzeyinde yükselme görülebilmektedir. Özellikte yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda artmakta olup, değerinin >1 g/ml olması mortalite göstergesi olarak saptanmıştır (22).

Covid-19 enfeksiyonuna bağlı kardiyak etkilenme oluşan hastalarda hipersensitif troponin I serum düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu yükselmenin nedenleri ise virüsün miyokarda invazyonu, miyokard infarktüsü ve ARDS'dir. Yüksek troponin değerinin mortalite ile doğrudan ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (22).

Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları ise kritik hasta grubunda görülebilmektedir ve bunun nedeni ağırlıklı olarak çokluorgan yetmezliği olmaktadır (55).

Covid-19 enfeksiyonunun mortalitesi ile ilişkili bulunan laboratuvar parametreleri lenfosit sayısında düşüklük, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, serumda sensitif troponin I yüksekliği, d dimer yüksekliği, laktat yüksekliği, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği ile, fibrinojen düzeyinde düşüklük olması, CRP, ferritin ve İnterlökin-6 seviyesinde artış olarak bulunmuştur (57).

2.9. Görüntüleme Yöntemleri

SARS-CoV-2 virüsünün spesifik olarak tuttuğu sistem solunum sistemi ve doğal olarak akciğerlerdir. Covid-19 hastalığı için altın standart tanı testi Real-Time Polimerase Chain Reaction (RT-PCR) testi olsa da radyolojik görüntüleme bulguları da önemlidir (58).

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin tarama testi değil, tanı koyma ve enfeksiyonun takibinde kullanılması gereken araçlar olduğu unutulmamalıdır. Bu yöntemler arasında akciğer grafisi, toraks tomografisi ve toraks ultrasonografisi yer almaktadır. Akciğer

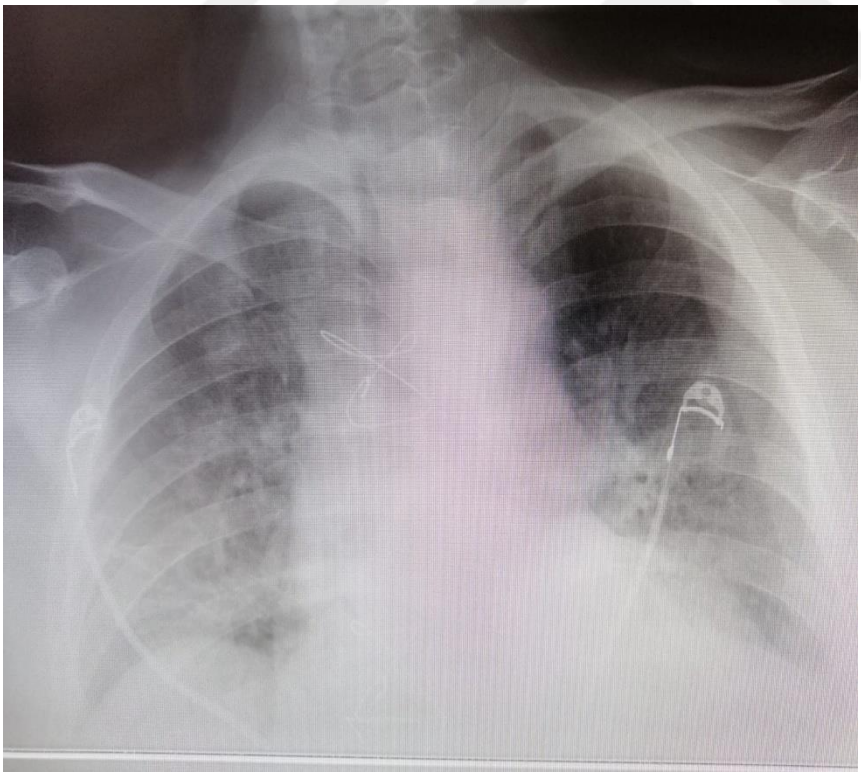
grafisikullanımı kolay, ucuz, ulaşılabilir olsa da akciğer BT'sinintanısalduyarlılığının %98'e ulaştığı gösterilmiştir (59).

2.9.1. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi yaygın ve düşük maliyetli oluşu nedeni ile sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Düşük dozda radyasyona sahip olmasından dolayı özellikle genç ve çocuk hastalarda kullanımına öncelik verilmelidir.

Akciğer grafisi hastalığın erken dönemi veya hafif hastalıkta normal olabilir. Yapılan çalışmalarda Covid-19 hastalığıiçin duyarlılığı %30 ila 60 arası olarak saptanmıştır (60). Yine de mobil cihazlar ile çekim imkanıolması nedeni yoğun bakım hastalarında kullanım kolaylığı mevcuttur ve enfeksiyonun takibi, plevral efüzyon,pnömotoraks vb komplikasyonların tanısını koyma amacı ile kullanılmaktadır.

Covid-19 enfeksiyonuna bağlı akciğer grafisi bulguları alt akciğer loblarında, her iki tarafta ve periferde dağılım gösteren opasite ve konsolidasyon alanlarının olmasıdır (61).



Şekil 1: Hastanemiz acil servisine ateş ve nefes darlığı şikâyeti ile başvuran 75 yaş erkek hastanın posteroanterior akciğer grafisi, bilateral alt zonlarda Covid-19'a bağlı gelişen tutulumlar gözükmekte.

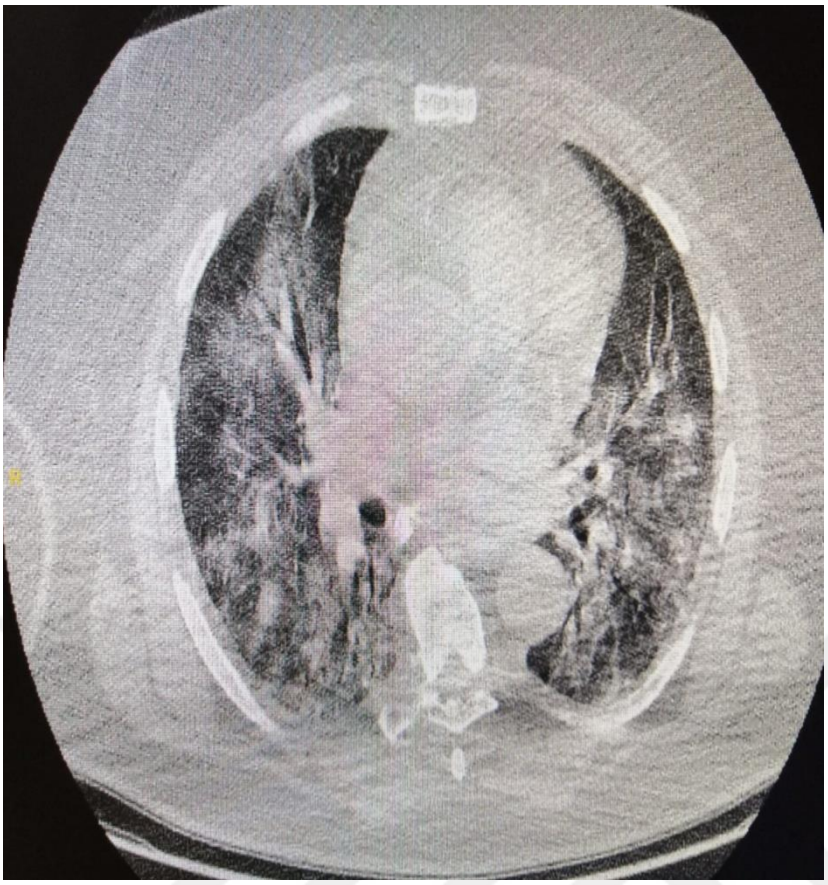
2.9.2.Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi Covid-19 enfeksiyonuna bağlı pnömonilerin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca yöntemdir. BT hastalığın boyutunun değerlendirilmesi, sekonder bakteriyel enfeksiyonların tespiti, pulmoner tromboembolizm gibi komplikasyonlardan şüphelenilmesi durumunda kullanılabilir. Hastanede yatmakta ve klinik durumunda kötüleşme olan hastalarda kullanılmalıdır (62).

Bilgisayarlı tomografiCovid-19 hastalığı için yüksek duyarlılığa sahip olsa da tanıda altın standart olan RT-PCR testinin yerini almamaktadır. Çünkü BT'nin duyarlılığı yüksek (%97) olsa da özgüllüğü düşük (%25) rapor edilmiştir. AkciğerBT'sindeCovid-19'a bağlı bulgular bazal yerleşimli, her iki akciğerde bulunan ve periferik yerleşimli '*buzlu cam alanları*' şeklindedir. Buzlu cam alanları akciğerlerde damar ve bronş sınırlarının silinmediği, sis şeklindeki dansite artışlarıdır ve Covid-19 enfeksiyonuna bağlı görülen en sık radyolojik bulgudur. Yerleşim yeri olarak tek taraflı veya iki taraflı görülebilir, periferik ve subplevral alanlarda yerleşir. Tek başına görülebileceği gibi diğer akciğer bulgularıyla birlikte de bulunabilir (62-65).

Akciğer alveollerinin içindeki havanın yerini anormal olarak sıvı, hücre veya dokularla dolması ile oluşan dansite artışı '*konsolidasyon*' adını alır. Buzlu cam alanlarından damar ve hava yollarının sınırlarının kaybolmasıyla ayrılır. Covid-19 hastalarında genellikle multifokal, segmental ve yamalı tarzda konsolidasyon alanları bulunur (64,66).

Bu bulgulara ek olarak BT'dehalo işareti, ters halo işareti, subplevral bantlar, retiküler patern, parankimla bantlar, yalancı kaviteler ve nodüller de olabilir (62).



Şekil 2: Hastanemiz acil servisine öksürük ve nefes darlığı şikâyeti ile başvuran 72 yaş kadın hastanın başvuru sırasında çekilen akciğer tomografisi görüntüsü, her iki akciğerde yaygın buzlu cam alanları görülmekte.

2.10.Tanı

Covid-19 hastalığının tanısı klinik, radyolojik, laboratuvar ve mikrobiyolojik bulgular ile konabilir. Öncelikle yeni başlayan ateş ve solunum yolu semptomları olan hastalarda akla gelmelidir. Covid-19 hastalığının diğer viral solunum yolu hastalıklarında ayırt edici belirgin bir özelliği olmamakla birlikte, son 14 gün içinde hastalık tanısı almış veya şüpheli vaka sınıfına giren biri ile yakın temasta bulunmak, hastalığın toplumla bulaştığı düşünülen bir yerde bulunmak veya seyahat etmek yüksek riskli grup olarak değerlendirilmelidir.

Covid-19 hastalığının tanısının erken konulması hem hastaların doğru tedaviyi almaları hem de hastalığın yayılmasının önüne geçilmesi açısından önemlidir. Covid-19 hastalığının kesin tanısı için mikrobiyolojik testler zaruridir. Birincil olarakolarak kullanılan test RT-PCR testidir (67). Bu testte, şüpheli vakaların nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneği kullanılarak virüsün genetik materyalinin tespiti yapılmaktadır. Uygun örneğin doğru

şekilde ve doğru anatomik bölgeden alınması ile; testin laboratuvara doğru bir şekilde taşınması önemlidir. Aynı eküvyonla önce orofarengeal sonra nazofarengeal sürüntü alınır, eküvyon viral transport tüpü içine konur (68). Virüs yükü alt solunum yollarından alınan örneklerde daha çok bulunabilir. RT-PCR testi trakeal aspirat örneği veya bronkoalveoler lavaj numunelerinden de çalışılabilir. Ancak aeresoller hem hastalar hem de sağlık personeli için risk oluşturduğundan tanı için bronkoskopi yapılması önerilmemektedir (42). CDC tarafından da test için nazofarengeal sürüntü örneğinin alınması önerilmektedir (69).

RT-PCR testinin tanısal açıdan sensitivitesi spesifitesinden yüksektir. Yani pozitif çıkan sonuç negatif çıkandan daha anlamlı olarak kabul edilmelidir. Testi negatif çıkan ama semptomları devam eden, klinik bulguları olan kişilerde test tekrarlayan şekilde yapılmalıdır. Testin negatif çıkmasının nedenleri yanlış yerden alınması, örneğin kalitesiz veya yetersiz olması, hastalığın çok erken döneminde alınması, örneğin uygunsuz şekilde saklanması ve transportu olabilir (15).

Çin'de Covid-19 hastalığı şüphesi ile hastaneye yatırılan 51 hastayı içeren bir çalışmada yapılan SARS-CoV-2 RT-PCR testlerinde 15 hastada (%29) başlangıç testlerinin negatif olduğunu ve belli aralıklarla yapılan tekrarlayan testler sonucundakesin teşhis konulduğunu görmüşlerdir (70).

Bir diğer yöntem antijen testleridir. Bu testte boğaz veya burundan alınansürüntü örneklerinde virüsün protein fragmentleri saptanmaktadır. Yanlış negatiflikoranı yüksek olabildiğinden Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından aktif hastalıkvarlığında tek test yapılmasını önerilmemektedir (30).

RT-PCR testi dışında tanı koymak için serolojik testlerde yapılabilmektedir. Bu testler kandaki SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişmiş antikorları (Ig G, Ig M ve Ig A) saptar. Ancak enfeksiyonun akut döneminde aktif olma olasılığı daha düşüktür. Ortalama IgM ve IgA antikor saptanma süresi 5 gündür. IgG antikorları semptom başladıktan sonra ortalama 14 günde saptanmaktadır (71). Antikor testleri hastalık tanısı koymak için ilk seçenek olarak kullanılmamaktadır.

2.11.Tedavi

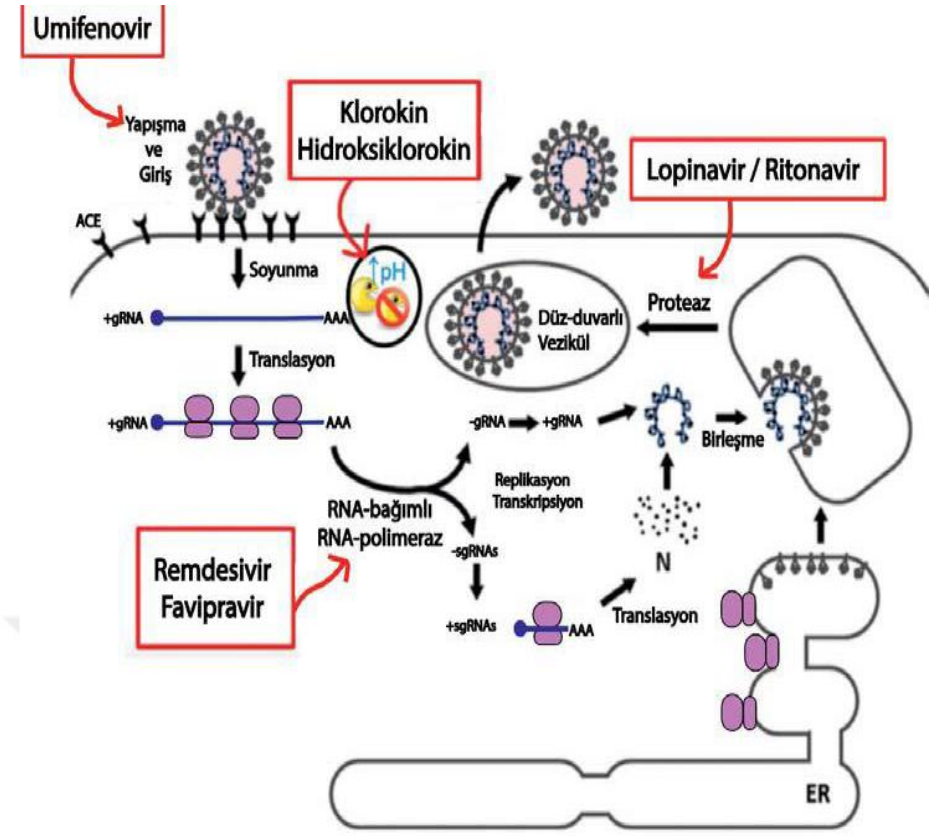
Covid-19 enfeksiyonu tüm dünyada ciddi kayıplara neden olan bir hastalık olmasına rağmen henüz spesifik bir tedavisi bulunabilmiş değildir. Hastalığın mevcut tedavisi kullanılan ilaçlara ek olarak yatak istirahati, semptomatik tedavi ve gerektiğinde invaziv

mekanik ventilasyon tedavisine kadar ilerleyebilen destekleyici bakımı içermektedir (72). Bu konuda çalışmalar ve bilimsel araştırmalar dünya çapında devam etmektedir. Şu anda tedavide kullanılmakta olan bazı ilaç grupları antiviral, antiinflamatuar ve antiromatizmal ilaçlarile antikoagülanlar, plazma ve hiperimmunglobulin tedavileridir (73). Klinik olarak araştırılan bazı ilaçların bilgileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Klinik veya invitro çalışmalarda COVID-19 tedavisi için araştırılan antiviral ilaçlar (74)

İlaç Grubu	**Etken Madde**	**Etki Mekanizması**	**Önerilen Doz**
Viral RNA polimeraz / RNA sentezinin inhibitörleri	Remdesivir (GS-5734)	Adenosin nükleotid analogu, ön ilaç, RdRp* inhibitörü	1.Gün: 200mg, IV 2-5.Gün:100 mg / gün, IV
	Favipiravir	Guanosine nükleotid analogu, ön ilaç, RdRp inhibitörü	1.Gün: 2X1600 mg, IV 2.-7.Gün: 2 × 600 mg / gün, IV
Viral protein sentezi inhibitörleri	Lopinavir / ritonavir	Proteaz inhibitörü	1.-10.Gün (veya14 Gün): 400 mg / 100 mg × 2 / gün, PO
Viral giriş inhibitörleri	Hidroksiklorokin	Virüs / hücre füzyonu için gerekli endozomalpH'ın arttırılması ve SARS-CoV Hücresel reseptörlerinin (ACE-2) glikosilasyonuna müdahale edilmesi	Gün 1–5: 2 × 200 mg / gün, oral olarak
	Klorokin		Gün 1–5 (veya 10): 2 × 500 mg / gün, ağızdan
Imunomodulators	Nitazoksanit	Viral replikasyonda konakçı tarafından düzenlenen yollarla etkileşim, sitoplazmik RNA algılamasını ve tip_I IFN yollarını güçlendirmek	
	Ivermektin	Importin 1 inhibisyonu yoluyla konakçı ve viral proteinlerin nükleer ithalatının inhibisyonu	

*RdRp:RNA-depended Rnap olymerase S ARS-CoV-2 virüsü hücre zarından ACE-2 reseptörleri vasıtası ile geçer. Hücre zarını geçtikten sonra replikasyon için viral poliprotein sentezini yapmaktadır. Bir RNA virüsü olduğundan RNA bağımlı RNA polimeraz ile genetik materyal sentezini başlatır. Diğer yapısal proteinlerde sentezlendikten sonra virüs hücre dışına çıkar. Yapılan tedavi araştırmaları aşağıdaki şekilde degösterildiği üzere virüsün bu döngüsündeki aşamaları hedef alarak yapılmaktadır.



Şekil 3: SARS-CoV-2 yaşam siklusu ve mevcut tedavi algoritmalarında kullanılan ilaçların etki mekanizması (75)

TCSağlıkBakanlığı tarafından Covid-19 hastalığının tedavisi için algoritmalar yayınlamış ve halen güncellenerek yayınlanmaktadır. Bu yaklaşım algoritmalarına göre hastalar için evde ve hastanede yatarak tedavi olmak üzere 2 seçenek vardır. Üst solunum yolu semptomları, ishal, miyalji, tat ve koku almada bozukluk gibi Covid-19 hastalığı ilişkili semptomları olan her hastanın '*olası vaka*' olarak kabul edilmesi gerekir. Genel durumu iyi ve hafif semptomlu hastalar evde takip edilebilir. Hastaların evde veya hastanede yatması gerektiğine karar verilirken hastanın klinik durumu, destek tedaviye ihtiyacı olup olmadığı, risk faktörleri, evde yeterli bakımı alıp almayacağı değerlendirilmelidir. Hastada solunum sıkıntısı, dispne ve oral alımda bozukluk olupolmadığı önemlidir. Bu şikayetleri olmayan, <50 yaş, komorbit hastalığı olmayan, laboratuvar bulgularında kötü prognoz bulguları (ferritin<500 ng/ml, D-Dimer<1000 ng/ml) olmayan hastalar evde takip edilebilir (76-78).
Mevcut şartlarda Covid-19 hastalığı için spesifik tedavi henüz bulunamadığından mevcut olan antiviral ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan bazıları ve tedavide kullanılan diğer ilaçlar aşağıdaki bölümlerde anlatılmaktadır.

2.11.1.Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin, sıtma tedavi ve profilaksisinde kullanılmakta olan antimalaryal bir ilaçtır. Klorokin analoğuolan 'hidroksiklorokin'iseimmün modülatör etkilerinden dolayı romatoid artrit ve sistemik lupus eritemazosus gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Her iki ilacında in-vitro ortamlarda yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 ye karşı etkili olduğu gösterilmiştir (79). Bu etkinliğin muhtemel sebebinin viral replikasyonun pH'ya bağımlı basamaklarınıinhibe etmesi olduğu tahmin edilmektedir (80,81).

Hidroksiklorokin, QT'yi uzatması ve kardiyak etkileri nedeni ile kullanılırken dikkat edilmesi gereken bir ilaçtır. Bu nedenle ileri yaş, kardiyak hastalık var olması, diüretik ilaçlar kullanılması, metabolik ve elektrolit bozuklukları gibi risk faktörleri varlığında ilacı kullanmaya başlamadan önce EKG kontrolü gerekmektedir. QT mesafesi >500ms olan hastalarda hidroksiklorokin kullanılmamalıdır (81).

Bu iki ilacın Covid-19 enfeksiyonu tedavisindeki etkinliği ile ilgili ilk çalışmalar Çin' de yapılmıştır (82). Daha sonra yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ise plasebo ve hidroksiklorokin kullanan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı bir farklılık görülmemesi üzerine Haziran 2020'de DSÖ tarafından Covid-19 hastalığı tedavisinden çıkartılmıştır (83,84).

2.11.2.Favipravir

Favipravir hücre içinde aktif hale gelerek RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder. Antiviral olarak geniş spektrumlu bir ilaçtır. İnfluenza için geliştirilmiş olsa da Ebola, SARS, sarı humma, norovirüs gibi RNA virüslerinin neden olduğu hastalıklarda kullanılmaktadır (85).

Çin'de yapılan bir araştırmada arbidol ve favipravir kullanan hastalar karşılaştırılmış ve iki grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık görülmemekle birlikte klinik iyileşmenin favipravir kullanan grupta daha hızlı olduğu görülmüştür (86). Çin'de yapılan başka bir çalışmada da lopinavir/ritonavir e göre daha etkin bulunduktan sonra Covid-19 hastalığı tedavi algoritmasına girmiştir (87).

TCSağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Covid-19 hastalığı yönetim kılavuzunda, yatan hasta algoritmasında, hastanede yatışıyapılarak tedavisi önerilen ağır pnömoni hastalarda favipravir 2*1600 miligram (mg) yükleme dozu sonrası 2*600 mg olacak şekilde 5 ila 10 gün tedavi verilmesi önerilmektedir. Favipravirin hamileler, lohusalar ve emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir (88,89).

2.11.3.Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir proteaz inhibitörü antiviral bir ilaçtır. Oral yoldan alınarak kullanıldığında metabolizması fazla olduğundan biyoyararlanımı düşüktür. Bu yüzden bir metabolizma inhibitörü olan ritonavir ile kombine olarak kullanılır (90). Esas olarak HIV enfeksiyonlarında kullanılması onaylanmış bir ilaçtır. Bunun yanında in-vitro çalışmalarda SARS-CoV a karşı etkili olması ve hayvan deneylerinde MERS-CoV a karşı aktif olmasından dolayı SARS ve MERS enfeksiyonlarında tedavide kullanımı denenmiştir (91,92).

Çin'de 199 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada lotinavir-ritonavir kombinasyonun (400mg lopinavir, 100 mg ritonavir) standart tedaviye üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir (22).

Lopinavir/ritonavir kombinasyonun kullanımında hepatotoksisite, lökopeni, anemi, deri ve cilt bulguları, gastrointestinal yan etkiler ve ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır.

Etkinliği tam kanıtlanmasa da gebelerde lopinavir/ritonavir kullanımı güvenlidir (93). TCSağlık Bakanlığı hastalığı yönetim kılavuzunda lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg kombinasyon tedavisini Haziran 2020 tarihinden itibaren sadece kritik seyirli veya risk faktörü olan gebelerde 2*2 tablet/gün (10-14 gün) kullanılması şeklinde önerilmektedir (93).

2.11.4.Remdesivir

Remdesivir, RNA virüslerine etkili, geniş spektrumlu bir nükleotit analoğudur. Viral RNA'ya bağlı RNA polimeraz enzimine etki eder, RNA sentezini ve viral replikasyonu durdurur. İn vitro ortamlarda SARS ve MERS virüslerinin viral replikasyonunu durdurduğu gösterilmiştir (90). 1063 hasta ile yapılan bir randomize kontrollü çalışmada 10 gün remdesivir kullanan hastaların iyileşmesinin plasebo kullanan gruptan daha hızlı olduğu gösterilmiştir (95).

Kullanımı ilk gün 200 mg intravenöz (iv) sonrasında hastalığın şiddetine göre 100 mg/gün, toplam 5 ila 10 gün alınması şeklindedir. Yan etkilerinden bazıları karaciğer fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu, gastroenterit ve hipotansiyondur (95,96).

Covid-19 enfeksiyonunda remdesivirkullanımı ile ilgili çalışmalar halen sürmekte olup, terapotik etkinliği ve güvenirliliği ile ilgili yeterli bilgi henüz yoktur.

2.11.5.Antikoagülan Tedavi

Covid-19 enfeksiyonu hiperkoagülapatiye neden olduğundan hastalık sırasında antikoagülan kullanımı ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur.

Oral antikoagülanların kullanılması ile ilgili bir meta analizde ve yeni nesil oral antikoagülanların (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban) ve vitamin K antagonistlerinin kullanıldığı hastalarda Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu, noninvaziv veya invaziv ventilasyona ihtiyaç duyma ve mortalite oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir(97).Covid-19 tanısı almış 3625 hasta ile yapılan bir çalışmada dahastaların hospitalizasyonu takiben ilk 48 saat içinde uygulanan antikoagülan tedaviye göre mortaliteleri kıyaslanmış olup, Apixaban ve Enoksoparinin diğer ilaçlara göre profilaktik dozda kullanımının mortaliteyi anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür(98).

Bu nedenlerle Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği hospitalize edilen tümCovid-19 hastalığı tanısı olan hastalar için kontrendikasyon (aktif hemoraji, trombosit sayısı <25 $x10^3/L$) olmaması durumunda profilaktik heparin tedavisinin başlanmasını önermektedir (99).

2.11.6.Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin kullanılmasındaki temel amaç akciğerlerde oluşan inflamatuar cevabı azaltarak bunun neden olabileceği ARDS ve akut solunum yetmezliğinin önüne geçmektir. Covid-19 pnömonisi tanısı almış hastalarda yapılan RECOVERY Çalışmasında 2104 hastaya 6 mg/gün dozunda 10 gün boyunca deksametazon uygulanmış, 4321 hasta ise kontrol grubu olarak kabul edilmiş. Bu çalışmanın sonucunda deksametazon alan hastaların 28 günlük mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmadan elde edilen başka bir sonuç ise deksametazon kullanımından en fazla faydayı semptomları 7 günden uzun olan ve mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastaların gördüğüdür. Şiddetli Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda glukokortikoidlerin terapötik etkisi olduğu gösterilmiştir (100). Ancak kortikosteroidler kullanılırken hiperglisemi, psikoz ve vasküler nekroz gibi komplikasyonlara karşı dikkatli olunmalıdır.

2.11.7.Antisitokin ve İmmünmodülatör İlaçlar

İmmün yanıttaki artış ve sitokinlerin aşırı salgılanması akciğerler ve diğer organlardaki hasarlardan büyük ölçüde sorumludur. Covid-19 tedavisinde bu neden ile bu

sitokinlere özel '*monoklonal antikorlar*' yardımcı ilaç grubu olarak kullanılmaktadır. Bu süreçte Interlökin 1, Interferon gama, Interlökin 6 ve Kompleman Faktör-5a yer almaktadır. Bu faktörlere spesifik geliştirilen monoklonal atikorlarının enflamatuar süreci durduracağı düşünülebilir (101).

Tosilizumab, monoklonal antikor IL-6 reseptor antagonistidir. Covid-19 tanısı alan hastalarda yapılan çalışmalarda kan IL-6 serum düzeyinde artış görülmesi sonucu hastalığın tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalara başlanmıştır ve halen devam etmektedir (102).TC Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVİD-19 hastalığı yönetim kılavuzunda, tocilizumab'ın kullanımı, kritik hastalar veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişenlerde, tek doz 8 mg/kg (maksimum 800 mg) intravenöz veya 400 mg ilk dozdan 12-24 saat sonra 200-400 mg ek doz uygulanması şeklindedir (49).

Anakinra, interlökin-1 reseptör antagonistidir ve romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Tosilizumab yarı ömrü 11-13 gün iken anakinra'nın 4-6 saattir ve bu nedenle bazı klinisyenler tarafından öncelikli olarak tercih edilmektedir. İtalya'da yapılan bir çalışmanın sonucuna göre anakinra kullanılan hasta grubunda sağ kalım oranlarının daha iyi olduğu rapor edilmiştir (103).

2.11.8.Konvalesan Plazma Tedavisi

Konvelasan plazma tedavisi 1900'lü yılların başından beri İspanyol gribi, parvovirüs B19, H1N1, Ebola gibi çeşitli viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu yöntemde pasif bağışıklık sağlamak amacıyla iyileşmiş bireylerden alınan plazmalar hasta bireylere transfer edilir (104). Bu yöntemin Covid-19hastalığında da klinik iyileşmeye destek olması beklenmektedir.

Konvelesan plazma transfüzyonu Wuhan'daki 3 farklı hastaneden COVID-19 ile enfekte olmuş 10 kritik hastada kullanılmış ve yan etki görülmeden SARS-CoV-2'yietkili bir şekilde nötralize ettiği rapor edilmiştir (105). Yapılan bu benzeri çalışmalarda Covid-19 enfeksiyonuna karşı etkinliğinin gösterilmesinden sonra FDA tarafından acil kullanım onayı verilmiştir (106). Ancak SARS-CoV-2 hastalarının tedavisinde kullanılan konvelasan plazma tedavisinin yeterlilik ve güvenliğini değerlendiren pek çok çalışma devam etmektedir.

2.3.Covid-19 Takibinde Kullanılan Bazı Biyobelirteçler

Bu başlık altında araştırmada kullanılacak olan biyokimyasal belirteçler literatür bilgileri dahilinde açıklanacaktır.

2.3.1. Üre

Üre protein metabolizması sonunda ortaya çıkan, karaciğerde üretilen bir maddedir. Birçok laboratuvar kan üre nitrojeni değerini de hesaplamaktadır. Karaciğerde üretildiği ve böbrekten reabsorbe edilmesi nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu olmadan da kan üre değerlerinde değişiklik olabilir (107). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuvar referans aralığı 1-49 mg/dl'dir.

2.3.2.Kreatinin

Kreatinin kas metabolizması ürünüdür, renal filtrasyona uğrar ve idrarla atılır. Serum kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonu değerlendirmede üreye göre daha önemlidir. Serum kreatinin düzeyi hasta takibi için faydalı bir testtir (108,109). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuvar referans aralığı 0,5-1,1 mg/dl'dir.

2.3.3.Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Laktat Dehidrogenaz, sitoplazmik; polimer bir enzimdir. Glikoliz metabolizması sonucu oluşan piruvatı laktata geri dönüşümlü olarak çevirir. Hücre yıkımı, doku hasarı gibi durumlarda kan LDH seviyesi artar (110). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuvar referans aralığı 120-246 U/L'dir.

2.3.4.Aspartat Amino Transferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT)

Aspartat Amino Transferaz ve Alanin Aminotransferaz, karaciğer hücre fonksiyonunu gösteren belirteçtir. Karaciğer hasarı durumunda artan geçirgenlik sonucu bu maddeler hücre dışına çıkar ve serum seviyeleri yükselir.ALTAST'ye göre karaciğerde daha yüksek oranda bulunur ve karaciğere daha spesifiktir. Her iki belirteç karaciğer dışında miyokard, iskelet kası ve pankreasla ilgili hastalıklarda da yükselebilir (111,112). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuvar referans aralığıAST ≤35 U/L ve ALT ≤50 U/L' dir.

2.3.5.Kreatinin Kinaz (CK)

Kreatinin kalp, beyin ve iskelet sistemi başta olmak üzere kas dokusunda bulunan bir enzimdir. Kas dokuda hasar olduğu takdirde serum CK düzeyleri artar. Ağır egzersiz yapan, ağır işte çalışan ve ağır kaldıran bireylerde CK düzeyleri daha yüksek çıkar. Ayrıca rabdomiyoliz, travmatik yaralanmalarve virüslerin neden olduğu enfeksiyonlar sırasında

artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (113). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuvar referans aralığı 33-211 U/L'dir.

2.3.6.Troponin I

Troponinler kalp ve iskelet kaslarında bulunan proteinlerdir. Üç alt formu vardır: Troponin I, Troponin T ve Troponin C. Troponinlerin miyokard nekrozu belirteci olmasından ötürü akut miyokard enfarktüsü tanısında kullanılmaktadır (114). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuvar referans aralığı Troponin I için <45 ng/l'dir.

2.3.7.D-Dimer

D-dimer, fibrinolitik sistem sonucu oluşan fibrin yıkım ürünüdür. Trombüsün yıkılması sonucu oluşur. D-dimernegatifliği Wells skoruna göre klinik riski orta ve düşük olan hastalarda pulmoner tromboemboli ekartasyonunda kullanılır (115). D-dimer yüksek olmasının spesifitesi düşüktür. Travma, sepsis ve benzeri durumlarda d-dimer değerleri artabilir (116). Çalışmanın yapıldığı hastanede referans aralığı <0,55mg/L'dir.

2.3.8.Prokalsitonin

Prokalsitonin 116 aminoasitten oluşur. Tiroid bezlerinde sentezlenir ve kalsiyum metabolizmasında görevli olan kalsitonine dönüşür. 1983 yılında keşfedilmesine rağmen tanıda kullanımı bakteriyel enfeksiyonla arasında anlamlı bir ilişkinin bulunması ile 90'lı yılların ortasında olmuştur (117). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuar referans aralığı 0,16 µg/L'nin altındadır.

2.3.9.Ferritin

Ferritin vücuttaki tüm hücrelerde mevcuttur. Demirin başlıca depolanma şeklidir. Karaciğerde fazla demirin %60'ı depolanır. Plazma ferritin düzeyi yaş, cinsiyet gibi değişkenlere bağlıdır. Aynı zamanda akut faz reaktanıdır. Enflamatuar olaylar malignite, karaciğer hastalıkları gibi durumlarda serum ferritin düzeyi yükselir (118). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuvar referans aralığı 10-291 µg/L'dir.

2.3.10.Lökosit

Lökositler kemik iliğinde üretilir, kan ve lenf dokusunda buluna bir kan hücresidir. Olgunlaşmış lökositlerin %80-90'ı kemik iliğinde rezerve edilir. Gerektiği anda kan değerleri saatler içinde artar. Vücudun bağışıklık sisteminin en önemli parçalarından biridir. Asıl görevi

virüs ve bakteri gibi patojenleri, yabancı hücreleri, ölü hücrelerin vücuttan temizlenmesini sağlamaktır (119). Lökosit değeri birçok nedenle artar. Bunlar malign ve malign olmayan nedenler olarak ayrılabilir. Malign nedenler arasında lösemi, lenfoma ve miyoliferatif hastalıklar yer alırken, enfeksiyonlar, enflamatuar durumlar, operasyon geçirme, yanık, egzersiz, sigara, obezite gibi durumlar malignite dışı nedenler arasında sayılabilir (120).

Lökosit artışı enfeksiyonun önemli göstergelerinden biridir. Normal değeri milimetrede 4-10 x10^9/L arasındadır (121). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuar referans aralığı 3,6- 10,5 x10^9/L'dir.

2.3.11.Trombosit

Trombositler kemik iliği megakaryositlerinden oluşan, oluştuktan sonra dolaşıma salınan yapılardır. Dolaşıma geçtikten sonra ömrü 7 ila 10 gün arasında değişir (122).

Trombopoetin karaciğer ve böbreklerde üretilen bir glikoproteindir ve trombosit üretimini düzenler. Trombositlerin %90'ı kemik iliğinde, geri kalanı akciğerlerde üretilir. Dolaşımdaki ömrünü tamamlayan trombositler karaciğer ve dalakta yıkılırlar (123).

Trombositlerin asıl görevi primer hemostazda rol oynamaktır. Yaralanan bölgede pıhtılaşmayı ve yara iyileşmesini başlatırlar. Akut enflamatuar yanıtta önemli rol oynarlar (123). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuvar referans aralığı 160-400 x10^9/L dür.

2.3.12.Hemoglobin

Vücutta tüm dokuların ihtiyaç duyduğu oksijenin %97 si hemoglobine bağlanarak taşınır. Hemoglobin oksijene reversible olarak bağlanır ve dokulara geldiğinde oksijen yoğunluğu daha az olduğu için difüzyon yoluyla oksijeni bırakır. Böylelikle doku oksijenlenmesi sağlanır (124).

Hemoglobin değeri bazı faktörlere göre değişiklik gösterir; bunların arasında yaş, ırk, cinsiyetve; yaşanılan ortam yer alır. Ortalama değeri erkeklerde 13mg/dl, kadınlarda 12 mg/dl'dir ve bu değerlerin altına düşmesi anemi olarak adlandırılır (125). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuvar referans aralığı 11,8-15,8 g/dL'dir

2.3.13.Nötrofil

Nötrofiller bağışıklık sisteminin önemli bileşenlerinden biridir. Kemik iliğinde üretilirler ve gerektiğinde dolaşıma geçerek bakteri mantar gibi patojenlerin yıkımında görev alırlar. İnflamatuar sürecin akut döneminin en önemli parçasıdırlar (126). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuvar referans aralığı 1,5-7,7x10^9/ 'dir.

2.3.14.Lenfosit

Kanda dolaşan beyaz kürelerin yaklaşık yarısı lenfositlerden oluşur. Dolaşımda bulunan lenfositler T-lenfosit, B-lenfosit ve Natural Killer hücreler olarak gruplandırılır. Normal değeri 1500/mm3 den fazla olmasıdır. Lenfosit sayısının düşüklüğünün Covid-19 hastalarının prognozunda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(127). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuvar referans aralığı 1,1-4 x10^9/L'dir.

2.3.15.C-Reaktif Protein (CRP)

C-Reaktid Protein inflamasyon durumlarında üretilen bir akut faz proteinidir. Üretim yeri karaciğerdir. CRP yüksekliğinin sepsis, çoklu organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkisi olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur. İnflamasyon, enfeksiyon ve travma gibi doku hasarı olan durumlarda kan CRP düzeyleri artar (128).

Serum CRP düzeyi enflamasyondan 4 ila 6 saat sonra artmaya başlar ve 24 ila 48 saat sonra tepe değerine ulaşır. Enflamasyon devam ettikçe, serum CRP düzeyi yüksek kalır. Yarı ömrü 18-19 saattir. Enflamasyon geçtikten sonra 3 ila 7 gün içinde normal değerlerine döner (129). Araştırmanın yapıldığı hastane laboratuvar referans aralığı 0-0,005 g/L'dir.KlinikteCRPkullanımı aynı semptomları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayrımını yapmak, bakteriyel enfeksiyonların tedaviye yanıtını takip etmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesini amaçlamaktadır. Genellikle CRP bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyonlara göre daha yüksek saptanır. Yoğun bakıma yatan hastalarda CRP düzeyleri daha yüksek olanların mortalite ve morbiditesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (130).

3.MATERYAL ve YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Amacı ve Tasarımı

Bu çalışmada;

- Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların prokalsitonin, fibrinojen, ferritin, troponin I, kreatinkinaz, laktatdehidrojenaz, D-Dimer, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, nötrofil sayısı, nötrofilyüzdesi, CRP, trombosit sayısı, ALT, AST düzeylerinin mortalite ile ilişkisini değerlendirmek,
- Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların akciğer tutulum yüzdesinin mortalite ile ilişkisini değerlendirmek,
- Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların AVPU skorunun mortalite ile ilişkisini değerlendirmek,
- Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların CURB-65 skorunun mortalite ile ilişkisini değerlendirmek,
- Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların ek hastalıklarının mortalite ile ilişkisini değerlendirmek,
- Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastalarınacil serviste başvuru sırasındaki şikayetlerininmortalite ile ilişkisini değerlendirmek,
- Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların acil servise başvuru sırasındaki vital bulgularının ve inotrop destek alıp almama durumlarınınmortalite ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Araştırma retrospektif tipte tasarlanmıştır.

3.2.Araştırma Soruları

- Acil servise başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü hastaların cinsiyetlerinin mortalite ile ilişkisi var mıdır?
- Acil servise başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü hastaların acil serviste entübe olup olmamalarının mortalite ile ilişkisi var mıdır?
- Acil servise başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü hastaların ek hastalıklarının mortalite ile ilişkisi var mıdır?
- Acil servise başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü hastaların acil serviste başvuru sırasındaki şikayetlerininmortalite ile ilişkisi var mıdır?

- Acil servise başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü hastaların hastanede yatış süresinin mortalite ile ilişkisi var mıdır?
- Acil servise başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü hastaların servis veya yoğun bakımda yatmalarının mortalite ile ilişkisi var mıdır?
- Acil servise başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü hastaların kan lökosit sayısı, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, nötrofil sayısı, nötrofilyüzdesi, trombosit sayısı ile serum prokalsitonin, fibrinojen, ferritin, troponin I, kreatinkinaz, laktatdehidrojenaz, D-Dimer, CRP, ALT ve AST düzeylerinin mortalite ile ilişkisi var mıdır?
- Acil servise başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü hastaların akciğer tutulum yüzdesinin mortalite ile ilişkisi var mıdır?
- Acil servise başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü hastaların AVPU skorunun mortalite ile ilişkisi var mıdır?
- Acil servise başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü hastaların CURB-65 skorunun mortalite ile ilişkisi var mıdır?
- Acil servise başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü hastaların acil servise başvuru sırasındaki hayati bulgularının ve vaspresor destek alıp almamalarının mortalite ile ilişkisi var mıdır?

3.3.Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma Ankara Çankaya ilçesinde yer alan Sağlık Bakanlığına bağlı bir şehir hastanesinde acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastalarda gerçekleştirildi. Araştırma1 Nisan 2020- 1 Eylül 2020tarihleri arasında yapıldı.

3.4.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Ankara ilinin Çankaya ilçesinde TCSağlık Bakanlığına bağlı Ankara Şehir Hastanesi Acil Servisine1 Nisan 2020 ila 1 Eylül 2020 tarihleri arasında başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü bireyler oluşturmuştur. Araştırmanın örneklemini dahil edilme ve dışlanma kriterlerine bakılarak 1.469 hasta oluşturmuştur.

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlanma Kriterleri
• 65 yaş ve üstünde olmak	• Hasta bilgi işlem sistemlerinde hasta kayıtlarına ulaşılamaması
• Covid-19 enfeksiyonu ilişkili semptomlara sahip olmak ve PCR testinde pozitif sonucu olmak	• Acil servise başvuru sırasında kardiyopulmonerarrest olan hastalar
• PA-AG / ToraksBT'depnömoni tespit edilmesi	• Kendi isteğiyle veya izinsiz olarak acil servisten veya hastaneden ayrılan hastalar
	• Uygun yatak olmaması nedeniyle başka hastaneye sevk edilen hastalar

3.5.Veri Toplama Araçları

Çalışmada veri toplama aracı olarak araştırmacı tarafından oluşturulan ''Hasta Takip Formu'', ''AVPU Skalası'', ''CURB-65 Klinik Ciddiyet Skoru'' ve ''CT Severity Index'' veri toplama araçlarını oluşturmuştur.

3.5.1. Hasta Takip Formu

Araştırmacı tarafından oluşturulan ''Hasta Takip Formu'' içerisinde hastaya ait demografik bilgileri, komorbid hastalıkları, acil servise geliş şikâyeti, hayati bulguları, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme sonuçları yer almaktadır.

3.5.2.AVPU

AVPU, kişinin bilinç, cevap verme ve zihinsel durumunu çabuk bir şekilde değerlendirmede kullanılan kolay bir skaladır. Hastanın zihinsel durum değişikliği hızlıca saptanır. Bu skalanın kullanılması için herhangi bir eğitim almaya gerek yoktur.

Hastane öncesinde, hastane içi acil servis, yataklı servis ve yoğun bakım hastalarında

kolayca kullanılabilir (131).

Tablo 2: AVPU Skalası

A (Alert)	Uyanık, cevap veren, oryante
V (Verbal)	Sözlü uyaranlara cevap verir, oryantasyon tam değildir
P (Pain)	Ağrılı uyaranlara tepki verir, sözlü uyaranlara tepki vermez
U (Unresponsive)	Ağrılı ve sözlü uyaranlara tepki vermez

AVPU yaygın olarak kullanılan Glasgow Koma Skalasından daha az detaylıdır ancak hızlı uygulanması avantajıdır. Uzun süreli hasta takibi yapılan merkezlerde (bakımevi, huzurevi, palyatif merkezler vb.) hastaların bazal bilinç durumu 'A' dan daha düşük olabilir. Bu nedenle AVPU uzun süreli nörolojik takip için uygun bir skala değildir(132). Bu çalışmada hastaların acil servise geldiği andaki bilinç durumu değerlendirildiği için AVPU skalasını kullandık.

3.5.3.CURB-65

Pnömoni tanısı olan hastaların takip, tedavi ve hastane yatış gerekliliğini değerlendiren birden fazla skorlama mevcuttur. CURB-65 skorlama sistemi 2002 yılında kullanılmaya başlanan bir skorlama sistemidir. Toplum kökenli pnömoninin 30 günlük mortalitesini öngörmede yaygın olarak kullanılır (133). Değişken sayısının az, basit ve hızlı değerlendirme yapabilme olanağını nedeniyle bu çalışmada CURB-65 skorlama sistemi tercih edildi.

CURB-65 skoru adının türetildiği, kolayca ölçülebilen beş faktöre dayanmaktadır;

● Confusion (Konfüzyon) (belirli bir zihinsel teste veya kişiye, yere veya zamana yapılan yeni bir oryantasyon bozukluğuna dayanarak),

● Urea (Üre) (Amerika Birleşik Devletleri'nde kan üre azotu)> 7 mmol/L (20 mg/dL),

●Respiratory Rate (Solunum hızı) ≥30 nefes/dakika,

- Blood Pressure (Kan basıncı) (KB)sistolik ≤90 mmHgveyadiyastolik ≤60 mmHg),
- Age (Yaş) ≥65 yıl.

Her ölçütün varlığı 1 puan olarak hesaplanır. Toplam puan yükseldikçe 30 günlük mortalite oranı artar. Skoru >2 ve üzeri puan olan hastalar yataklı servis veya yoğun bakım yatışı açısından değerlendirilmelidir (134).

3.5.4.CT Severity İndex (CT-SS)

Bu skorda hastalığın akciğerlere yayılması opaklaşmalar ile değerlendirilir. CT-SS, daha önce buzlu cam opasitesi, interstisyel opasite ve hava hapsini tanımlamak için kullanılan ve SARS sonrası hastalarda klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkilendirilen bir yöntemin uyarlamasıdır.Anatomik yapıya göre, her iki akciğerin 18 segmenti 20 bölgeye ayrılır. 20 akciğer bölgesinin tamamındaki akciğer opasiteleri, parankimalopasifikasyon her bölgenin %0'ını, %50'den azını veya e %50'sinden fazlasını içeriyorsa 0, 1 ve 2 puanları atanan bir sistem kullanılarak değerlendirilir (135).

3.6. Verilerin Toplanması

Veriler belirtilen tarihler arasında Ankara ilinin Çankaya ilçesinde yer alan ve TCSağlık Bakanlığına bağlı Ankara Şehir Hastanesi Acil Servisine başvuran ve PCR testi ile COVID-19 enfeksiyonu tanısı almış hastaların bilgileri geriye dönük olarak hastane bilgi işlem sisteminden elde edilerek araştırmacı tarafından oluşturulan Hasta Takip Formuna kaydedilerek toplanmıştır.

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Elde edilen bulguların istatiksel analizi için SPSS 16.0 for Windows programı kullanıldı. Kategorik değişkenler için frekans dağılımları, sürekli değişkenler için ise tanımlayıcı istatistikler verildi.Çalışmada sürekli değişkenler için Kolmogorov-SmirnovNormallikTesti uygulandı. Test sonucunda normallik varsayımı sağlanmayan ($p<0,05$) bağımsız iki grup ortanca karşılaştırmalarında non-parametrik test olan Mann Whitney-U Testi kullanıldı. Normal dağılan verilerde iki grup ortalama karşılaştırmaları için IndependentSamples-t Test kullanıldı. Normal dağılmayan veriler için çoklu gruplarda ortanca karşılaştırılmalarında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Bağımsız frekans verilerin oran karşılaştırmalarında (2x2,3x2, vs. tablolar üzerinde) Ki-Kare Testi uygulandı. Mortalitesonlanım noktalarını etkileyen faktörlerin analizi Multiple Lojistik Regresyon analizi

ile yapıldı. Mortalite için anlamlı görülen parametrelerde ROC analizi yapılarak eğri altında kalan alan hesaplandı. Anlamlı sonuçlar bulunan parametreler için belirlenen seviyeler için özgüllük-duyarlılık oranları hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ değeri kullanıldı.

3.8. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yapılabilmesi için Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulundan 31.03.2021 Tarih ve E1-21-1570sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmanın bulguları Ankara ilinin Çankaya ilçesinde Sağlık Bakanlığına bağlı bir şehir hastanesinin acil servisine başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 üstü hastalarla sınırlıdır.

4. BULGULAR

Bu bölümde acil serviste başvuran ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan 65 yaş üstü hastaların kan lökosit sayısı, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, nötrofil sayısı, nötrofilyüzdesi, trombosit sayısı ile serum prokalsitonin, fibrinojen, ferritin, troponin I, kreatinkinaz, laktatdehidrojenaz, D-Dimer, CRP, ALT ve AST düzeyleri ileakciğer tutulum yüzdesi, AVPU skoru, CURB-65 skoru, ek hastalıklar, başvuru sikayetleri, inotrop tedavi desteği alıp almama durumu, entübe olup olmamaları ve cinsiyetinin mortalite ile ilişkisi değerlendirmek amacıyla retrospektif tipte tasarlanan araştırmadan elde edilen bulgular istatistiksel analizler doğrultusunda tablolarla sunuldu.

Toplam 1469 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda hastaların %50,3'ü erkek, %49,7 si kadındı. Çalışmamızın sonuçlarına göre kadın hastaların %25,5'i ve erkek hastaların ise %35,3'ü vefat etmiş. Mortalite grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,001$). (Tablo 3)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %87,5 inde en az bir tane ek hastalık olduğu görüldü. En sık bulunan hastalıklar; HT (%44,7), DM (%19,1) ve KVH (%13,5) oldu. Ek hastalığı olan hastaların %32,1'i vefat ederken, hiç ek hastalığı olmayan hastaların ise yalnızca %18,6'sı vefat etmiş. Kardiyovasküler hastalığı olan hastaların %44,3'9, malignitesi olan hastaların %41,3'ü ve immünsupresyonu olan hastaların %41,7'si vefat etmiş. Mortalite grupları arasında ek hastalık bulunması ve ek hastalık alt gruplarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (sırası ile $p<0,001$; $<0,001$). (Tablo 3)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %62,6'sı acil servise ambulans ile başvurmuş. Hastaneye ambulans ile gelen hastaların %44,6'sı vefat ederken, ayaktan gelen hastaların yalnızca%6,7'si vefat ettiği görüldü. Mortalite grupları arasındahastalarınhastaneye geliş şekli dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,001$). (Tablo 3)

Çalışmaya dahil edilen hastaların en sık tespit edilen şikayetleri dispne (%29,6), öksürük (%27,8) ve halsizlik (%16,1) oldu. Dispne şikâyeti ile başvuran hastaların %43'ü, ateş şikâyeti ile başvuran hastaların %27,5'i ve ishal şikâyeti ile başvuran hastaların %24,7'si vefat etmiş. Mortalite grupları arasında hastaların şikâyet çeşitlerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu($p<0,001$). (Tablo 3)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %5,9'una acil serviste entübasyon uygulanmış ve bu hastaların %95,3'ü vefat ettiği tespit edildi. Mortalitegruplarıarasındaentübasyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0,001). (Tablo 3)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %9,5'i acil serviste inotrop tedavisi almış ve inotrop destek alan hastaların %89,9'u vefat etmiş. Mortalitegruplarıarasındainotrop tedavi ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0,001). (Tablo 3)

Tablo 3. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri

		Genel		Taburcu		Vefat		P
		N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet	Kadın	730	49.7	544	74.5	186	25.5	**<0.001**
	Erkek	739	50.3	478	64.7	261	35.3	
EkHastalık	Yok	183	12.5	149	81.4	34	18.6	**<0.001**
	Var	1286	87.5	873	67.9	413	32.1	
MevcutEkHastalık*	HT	1045	44.7	714	68.3	331	31.7	**<0.001**
	DM	446	19.1	313	70.2	133	29.8	
	KVH	316	13.5	176	55.7	140	44.3	
	KOAH	212	9.1	142	87	70	33	
	Malignite	121	5.2	71	58.7	50	41.3	
	İmmunsupresyon	12	0.5	7	58.3	5	41.7	
	Kr. Kc.	3	0.1	2	66.7	1	33.3	

Tablo 3.Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tanımlayıcı Özellikleri (devamı)

		Genel		Taburcu		Vefat		P
		N	%	N	%	N	%	
HastaneyeGelişŞekli	Ayaktan	549	37.4	512	93.3	37	6.7	**<0.001**
	Ambulans	920	62.6	510	55.4	410	44.6	
Şikâyet*	Dispne	901	29.6	514	57	367	43	**<0.001**
	Öksürük	845	27.8	644	76.2	201	23.8	
	Halsizlik	489	16.1	374	76.5	115	23.5	
	Miyalji	310	10.2	255	82.3	55	17.7	
	Ateş	251	8.3	182	72.5	59	27.5	
	Diyare	85	2.8	64	75.3	21	24.7	
	BoğazAğrısı	59	1.9	53	89.8	6	10.2	
	Tat Kaybı	57	1.9	51	89.5	5	10.5	
	Koku Kaybı	43	1.4	41	95.3	2	4.7	
Entübasyon	Yok	1383	94.1	1018	73.6	365	26.4	**<0.001**
	Var	86	5.9	4	4.7	82	95.3	
İnotrop	Yok	1330	90.5	1008	75.8	322	24.2	**<0.001**
	Var	139	9.5	14	10.1	125	89.9	

*Çoklu seçmeli soru

DM: DiyabetusMellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH:KronikObstrüktif Akciğer Hastalığı, Kr. Kc.: Kronik Karaciğer Hastalığı, KVH: KardiyoVasküler Hastalık

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik bulguları değerlendirildi. Acil servise başvuru sırasında yapılan ateşölçümününortalama değeri 36.89±0.71C olarak tespit edildi. Vefat eden hastaların ateş ölçümünün ortalama değeri 37.03±0.78C oldu. Mortalitegruplarıarasındaacil serviste tespit edilen ateş değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,001$). (Tablo 5)

Çalışmaya dahil edilen hastaların acil servise başvuru sırasında tespit edilensolunum sayısının ortalama değeri 19.42±3.79 solunum sayısı/dakika iken; vefat eden grubun ortalama değeri 22.2±3.86solunum sayısı/dakika olarak bulundu. Mortalite grupları arasında acil serviste tespit edilen solunum sayısı değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0,001). (Tablo 5)

Çalışmaya dahil edilen hastaların acil servise başvuru sırasında tespit edilen nabız sayısının ortalama değeri 90.31±16.15 atım/dakika iken; vefat eden grubun ortalama değeri 98.13±19.99 atım/dakika olarak bulundu. Mortalite grupları arasında acil serviste tespit edilen nabız sayısı değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0,001).(Tablo 5)

Çalışmaya dahil edilen hastaların acil servise başvuru sırasında ölçülenperiferik oksijen saturasyonuortalama değeri 90.45±4.23 iken; vefat eden hastaların ortalama değeri 87±4.37 olarak bulundu. Mortalite grupları arasında acil serviste ölçülen oksijen saturasyonu değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0,001). (Tablo 5)

Çalışmaya dahil edilen hastaların acil servise başvuru sırasında ölçülen hayati bulguları ile hesaplanan CURB-65 skorunun ortalama değeri 1.89±0.82 iken; vefat eden hastaların ortalama değeri 2.58±0.83 idi. Mortalite grupları arasında CURB-65 değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0,001). (Tablo 5)

Tablo 4. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Klinik Bulguları

	Ortalama	**Sd**	**Median**	**%25**	**%75**
Ateş©	36.89	.71	36.9	36.5	37
SolunumSayısı (/Dk)	19.42	3.79	20	16	22
Nabız (/Dk)	90.31	16.15	89	80	99
SPO2	90.45	4.23	91	88	93
CURB-65	1.89	.82	2	1	2

SD: Standart Deviasyon; SPO2: PulsOksimetre Oksijen Saturasyonu

Tablo 5. Çalışmaya Dahil Edilen HastalarınKlinik Özelliklerinin Dağılımı

	Taburcu	**Eksitus**	**p**
Ateş ©	36.83 ± 0.66	37.032 ± 0.77	**<0.001**
SolunumSayısı(/Dk)	18.2 ± 3.03	22.2 ± 3.85	**<0.001**
Nabız(/Dk)	86.89 ± 12.72	98.13 ± 19.98	**<0.001**
SPO2	91.95 ± 3.17	87.04 ± 4.37	**<0.001**
CURB-65	1.58 ± 0.59	2.58 ± 0.83	**<0.001**

Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar ve akciğer bilgisayarlı tomografi tetkik sonuçları değerlendirildi. (Tablo 6) Çalışmaya dahil edilen hastaların acil servise başvurusu sırasında alınan kan numunelerinden çalışılanserum üre, kreatinin, LDH, AST, ALT, CK, Troponin I, D-Dimer, Ferritin, CRP ve Prokalsitonin değerleri açısından mortalite grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. (Sırası ile p<0,001, p<0,001,p<0,001,p<0,001, p<0,001, p<0,001, p<0,001,p<0,001,p<0,001, p<0,001 ve p<0,001)(Tablo 7)

Çalışmaya dahil edilen hastaların acil servise başvurusu sırasında alınan kan numunelerinden çalışılan kan hemoglobin değeri ile beyaz küre, nötrofil velenfosithücreyüzdesi açısından mortalite grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. (sırası ile p<0,001, p<0,001,p<0,001,p<0,001,)(Tablo 7)Vefat eden hastaların beyaz küre ve nötrofil hücre yüzdesi taburcu olanlara anlamlı derecede yüksekken, hemoglobin düzeyi ve lenfosit hücre sayısının taburcu olan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü.Çalışmaya dahil edilen hastaların acil servise başvurusu sırasında alınan kan numunelerinden çalışılan kan trombosit sayısı açısından mortalite grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu(p=0,314).

Çalışmaya dahil edilen hastaların acil servise başvurusu sırasında çekilen akciğer BTtetkik sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların akciğer BT tutulum yüzdesi ortalaması 25.01±14.78 iken; vefat eden hastaların ortalaması 35.11±16.69olduğu görüldü. Mortalite grupları arasında akciğer tomografisinde enfeksiyon tutulum değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0,001). (Tablo 7)Vefat eden

hastaların toraks BT tutulum yüzdesi ortalaması taburcu olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

Tablo 6. Çalışmaya Dahil Edilen HastalarınLaboratuvar ve RadyolojikTetkik Sonuçları

	Ortalama	SD	Median	%25	%75
Üre	61.14mg/dL	45.28	47mg/dL	34	68
Kreatinin	1.31mg/dL	1.01	1.03mg/dL	0.80	1.36
Ldh	282.63U/L	267.96	219U/L	125	334
Ast	55.44U/L	120.99	34U/L	25	52
Alt	36.56U/L	63.86	25U/L	18	37
Ck	192.83U/L	447.94	88U/L	47	164
Troponin I	186.43ng/L	1218.54	12ng/L	5	32
D-dimer	2.351mg/L	4.95	1mg/L	0.6	1.9
Ferritin	575.72µg/L	2603.82	236µg/L	106	515
Bk	7.17x10^9/L	4.05	6.14x10^9/L	4.78	8.45
Trombosit	221.11x10^9/L	94.26	203x10^9/L	161	261
Hemoglobin	12.92g/dL	1.98	13g/dL	11.7	14.2
Nötrofil	5.54x10^9/L	4.36	4.41x10^9/L	3.22	6.59
Lenfosit	1.13x10^9/L	1.24	0.93x10^9/L	0.63	1.33
Crp	77.26g/L	67.160	58g/L	20	121
Prokalsitonin	0.59µg/L	2.90	0.07µg/L	0.03	0.20
Toraks-BT	%25.01	14.78	%21.45	12.8	32.52

Alt:Alaninaminotransferaz, Ast:Aspartataminotransferaz, Bk:Beyaz küre, BT:Bilgisayarlı tomografi, Ck:Kreatinin kinaz, Crp:C-reaktif protein, SD:Standart sapma

Tablo 7. Çalışmaya Dahil Edilen HastalarınLaboratuvar ve RadyolojikTetkik Sonuçlarının Dağılımı

	Taburcu	**Ex**	**P**
Üre	49.31± 29.08 mg/dL	88.18 ± 61.28 mg/dL	<**0.001**
Kreatinin	1.15 ± 0.84mg/dL	1.67 ± 1.24mg/dL	<**0.001**
Ldh	218.32± 127.54 U/L	429.67 ± 409.81 U/L	<**0.001**
Ast	37.45 ± 27.75 U/L	96.57 ± 209.73 U/L	<**0.001**
Alt	29.63 ± 21.92 U/L	52.39 ± 109.36 U/L	<**0.001**
Ck	144.55± 299.35 U/L	303.19 ± 661.62 U/L	<**0.001**
Troponin I	67 ± 797.89 ng/L	459.48± 1822.77 ng/L	<**0.001**
D-dimer	1.64 ± 3.56 mg/L	3.97 ± 6.91 mg/L	<**0.001**
Ferritin	335.83±504.71 µg/L	1124.18±4615.12µg/L	<**0.001**
Bk	6.41 ± 2.9610^9/L	8.89 ± 5.4410^9/L	<**0.001**
Trombosit	220.76±88.3510^9/L	221.90±106.6410^9/L	0.314
Hemoglobin	13.070 ± 1.85 g/dL	12.599 ± 2.21 g/dL	<**0.001**
Nötrofil	4.66 ± 2.6410^9/L	7.53 ± 6.3710^9/L	<**0.001**
Lenfosit	1.17±1.2510^9/L	1.00±1.19 10^9/L	<**0.001**
Crp	58.93±58.15 g/L	119.16±67.64 g/L	<**0.001**
Prokalsitonin	0.27±1.89 µg/L	1.30±4.33 µg/L	<**0.001**
Toraks-BT	20.58±11.31 %	35.10±16.69 %	<**0.001**

Alt:Alaninaminotransferaz, Ast:Aspartataminotransferaz, Bk:Beyaz küre, BT:Bilgisayarlı tomografi, Ck:Kreatinin kinaz, Crp:C-reaktifptotein, SD:Standart sapma

Çalışmaya katılan hastaların acil servis ve hastane sonlanımları değerlendirildi. Acil servise başvuran 1469 hastanın %52,1'i servise yatırılırken, %26,9'i yoğun bakıma

yatırılmışve %19,8'i acil servisten taburcu olmuşken; %1,2'isi acil serviste hayatını kaybetmiş. (Tablo 8) Acil servisten hastanenin yatan hasta servislerine veya yoğun bakım ünitelerine yatışı yapılan toplan 1160 hastanın %63'i taburcu edilirken, %37'si vefat etmiş. Çalışmaya katılan tüm hastalara bakıldığında hastaların%69,6'sı taburcu edilirken, %30,4'ü vefat etmiş. (Tablo8) Mortalite grupları arasında acil servis sonlanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,001$). Acil servisten YBU yatırılan hastaların mortalitesi yatan hasta servisine yatan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti. (Tablo 9)

Tablo 8. Çalışma Grubunun Acil Servis Sonlanım Sonuçları

		N	**%**
ACİL SERVİS SONLANIMI	TABURCU	291	19,8
	SERVİSE YATIŞ	765	52,1
	YBÜ YATIŞ	395	26,9
	EKSİTUS	18	1,2
YATIŞ YAPILAN HASTALARIN SONLANIMI	TABURCU	731	63
	EKSİTUS	429	37
	TOTAL	1160	100
SONLANIM TÜM HASTALAR	TABURCU	1022	69,6
	EKSİTUS	447	30,4
	TOTAL	1469	100

YBU: Yoğun Bakım Ünitesi

Tablo 9. Hastaneye Yatan Hastalarda Çalışma Grubuna Göre Dağılımı

	Taburcu		**Vefat**		**p**
	N	**%**	**N**	**%**	
SERVİS	636	83.1	129	16.9	**<0.001**
YBÜ YATIŞ	95	24.1	300	75.9	
TOTAL	731		429		

5.TARTIŞMA

Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların prokalsitonin, ferritin, troponin I, kreatinkinaz, laktatdehidrojenaz, D-Dimer, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, CRP, trombosit sayısı, ALT, AST düzeyleri, akciğer tutulum yüzdesi, AVPU skoru, CURB-65 skoru, ek hastalıklar, başvuru şikayetleri, vital bulguları, inotrop tedavi desteği alıp almama durumu, entübe olup olmamaları ve cinsiyetinin mortalite ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla retrospektif tarzda gerçekleştirilen araştırma bulguları literatür bilgileri ve araştırma soruları dikkate alınarak 3 bölüm halinde tartışılacaktır.

Bölüm 1: Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların tanımlayıcı özelliklerinin mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

Bölüm 2: Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların klinik özelliklerinin mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

Bölüm 3: Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların tetkik sonuçlarının mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

Bölüm 1: Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların tanımlayıcı özelliklerinin mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

Yapılan çalışmada erkeklerin mortalite oranı kadınların mortalite oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p<0,001$). Literatürde bu araştırmaya paralel olarak, Wei ve ark. tarafından yapılan meta analiz çalışmasında erkek hastaların Covid-19 için daha fazla risk altında olduğu ve kadınlara göre daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu bildirilmiştir (136). Ayrıca Jin, Bai ve ark yapmış oldukları çalışmada Covid-19 nedeni ile ölen erkeklerin sayısı kadınların sayısının 2,4 katı olarak belirtilmiş ve yaştan bağımsız olarak erkeklerin mortalite oranları daha yüksek olarak saptanmıştır (28). Ancak bu çalışmadan farklı olarak Liu ve ark. tarafından 10.948 hasta ile yapılan çalışmada erkeklerin kadınlara oranla Covid-19 hastalığa daha duyarlı olduğu ancak mortalite açısından anlamlı ilişki olmadığı gösterilmiştir (137). Erkeklerin ev dışı ortamla kadınlardan daha fazla etkileşim içinde olması, hastalığa daha fazla yakalanmaları, sigara kullanımının daha fazla olması görüşü bulgularımızı destekler niteliktedir. Ayrıca öncelikli olarak karaciğer ve

akciğerde bulunan ADAM17 proteinin östradiol ile seviyesinin artması kadınlarda Covid-19 hastalığına bağlı mortalite oranının daha az olmasının nedeni olarak görülmektedir (29).

Bu çalışmada ek hastalık ile mortalite oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ($p<0,001$) ve en yüksek mortalite oranı kardiyovasküler hastalığa sahip olanlarda (%44,3) görülmüştür. Ayrıca hastalarda en sık görülen komorbit hastalıklar sırasıyla HT(%44,7), DM (%19,1) ve KVH(%13,5) tır. Araştırma bulgusuna paralel olarak Khan ve ark. tarafından yapılan meta analiz çalışmasında; ek hastalıkların Covid-19 hastalarında mortalite oranı arasındaki ilişki olduğu ve Covid-19 hastalarında en sık bulunan ek hastalıkların sırasıyla HT, DM ve kardiyovasküler hastalık olduğu gösterilmiştir (138). Sezgin, B.(2021) 'nin 248 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ek hastalığı olan hastalarda ilk 1 haftadaki yoğun bakım yatış ve mortalite oranları yüksek bulunsa da mortalite ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(139). Hipertansiyonun dünyada en sık görülen hastalık olması Covid-19 hastalarında da görülme sıklığını açıklamaktadır. Covid-19 un en sık kardiyak etkisinin miyokardiyal hasar olması çalışmadaki KVH' a sahip hastaların mortalitesinin yüksek olmasını desteklemektedir.

Çalışmada hastalarda en sık görülen semptomlar nefes darlığı (%29,6), öksürük (%27,8) ve halsizlik (%16,1) tir. Liu ve ark (2020) yaptıkları meta analiz çalışmasında Covid-19 hastalarının ana klinik semptomlarını ateş (%78,8), öksürük (%53,9), halsizlik (%37,9) olarak sıralamışlardır (140).

Çalışmada şikayetler ve mortalite oranı karşılaştırıldığında; dispne, ateş ve ishal ile başvuran hastaların mortalite oranlarının yüksek olduğu görüldü. Kaya, M.Ö. (2020) nın yapmış olduğu çalışmada Covid-19 enfeksiyonunun kritik hastalardaa dispne ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu belirtmiştir (141). Literatürde hastaneye geliş şekli ve mortalite oranı arasında bir çalışma bulunmamakla birlikte, yapılan çalışmada hastaların %62.6'sı ambulans ile hastaneye getirilmiştir. Hastaneye geliş şekli ve mortalite oranı arasında anlamlı ilişki saptanmakla birlikte en yüksek mortalite oranı ambulans ile (%44.6) hastaneye getirilen hastalarda saptanmıştır. Bu durumun nedeni olarak; çalışmaya dahil edilen hastaların yaşlı olması ve kliniği ağır olan hastaların ambulansı tercih etmeleri olabileceği düşünülmektedir.

Bölüm 2: Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların klinik özelliklerinin mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

Yapılan çalışmada hastaların bilinç durumu AVPU skoru ile değerlendirilmiş ve hastaların %79'u 'A' puanını almıştır. Bilinç durumu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır($p<0,001$). AVPU skorunda 'P' ve 'U' sınıfına giren hastaların hepsi, 'V' sınıfının %76 sı hayatını kaybetmiştir. Literatürde bilinç durumu ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma mevcut değildir. Ancak Chen ve ark (2020) tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %9 unda konfüzyon görüldüğü bildirilmiştir (2). Özellikle ek hastalığa sahip olan yaşlı hastalar akut enfeksiyon durumunda bilinç bozukluğu ve deliryum için risk altındadır. Bir sebebin de Covid-19 enfeksiyonunda beynin serebrovasküler endotel hücrelerinden salınan ACE-2 reseptörlerinde işlev bozukluğu olması olduğu düşünülebilir.

Çalışmada hastaların entübasyon durumu değerlendirilmiş ve mortalite ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur($p<0,001$). Entübe olan hastaların %95,3 ü hayatını kaybetmiştir. Bu çalışmaya paralel olarak Zhou ve ark (2020) 191 hasta ile yapmış oldukları retrospektif çalışmada invaziv mekanik ventilasyon gerektiren 32 hastanın %97 sinin öldüğünü belirtmişlerdir (142).

Hastaların yaşamsal bulguları ile mortalite arasında anlamlı bir fark bulunmuş ($p<0,001$) ve oksijen saturasyonu düşüklüğü ve takipnenin mortaliteyi en çok etkileyen faktörler olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile paralel olarak İzkovich ve ark (2020) tarafından 207 çalışma ile yapılan sistematik derlemede takipne ve hipoksinin Covid-19 hastalarında mortaliteyi etkilediği gösterilmiştir (143). New york'ta yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında da oksijen saturasyonun %92 den az ve solunum sayısının dakikada 24 ten fazla olmasının mortalite için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (144).

Çalışmada CURB-65 skoru ile mortalite arasında anlamlı fark bulunmuş ($p<0,001$) ve eksitus olan hastaların %83,1' inin aldığı puanın 3 ve üzeri olduğu görülmüştür. Çalışma ile paralel olarak Satici ve ark (2020) tarafından 681 hasta ile yapılan retrospektif çalışmada; CURB-65 skorunun 2 ve üstü puan alan hastaların 30 günlük mortalitesini öngörmede %73 duyarlılık ve %85 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (145). Zhou ve ark (2020) tarafından yapılan bir diğer çalışmada da hayatını kaybeden hastaların CURB-65 skorunun anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (22). CURB-65 skorundan yüksek puan alan

pnömonitanılı hastaların yoğun bakım yatışı için değerlendirildiği gibi, yüksek puan alan Covid-19 tanılı hastaların da yoğun bakım yatış ve yakın takip açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmada inotrop destek tedavisi alan hastalar ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,001). İnotrop tedavi alan hastaların %89.9 u ex olmuştur. Hastalık ciddiyeti ilerledikçe sepsis, septik şok, ARDS gibi tablolaraın gelişmesi sonucu inotrop tedavi desteği başlanabilir. Bu hastaların kötü kliniğe sahip hastalar olması inotrop tedavi alan hastaların mortalite oranının yüksek olmasının nedeni olarak düşünülebilir.

Çalışmada hastaların acil servisten sonlanımı değerlendirilmiş ve yoğun bakıma yatışı yapılan hastalar ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur(p<0,001). Yoğun bakıma yatırılan hastaların %79,9'u exolmuştur. Yoğun bakıma yatışı yapılan hastaların daha ciddi klinikte olan hastalar olması nedeni ile bu sonuç beklenildiği gibidir.

Bölüm 3: Acil servise başvuran ve COVID-19 tanısı alan 65 yaş üstü hastaların tetkik sonuçlarının mortalite ile olan ilişkisinin tartışılması

Literatürde laboratuar değerleri ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Wang ve ark (2020) tarafından hastanede yatan 138 hasta ile yapılan çalışmada beyaz küre, nötrofil ve d-dimerin yüksek olması ve lenfositin düşük olması ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (146). Çalışmaya paralel olarak Cheng ve ark (2020) tarafından Çin de 701 hasta ile yapılan prospektifkohort çalışmasında üre ve kreatinin değerlerinde bozukluk ve mortalite arasında anlamlı fark olduğu gösterilmiştir (147). Virüsün hücre içine ACE 2 reseptörleri ile girmesi ve ACE- 2'nin böbreklerde bulunması böbrek fonksiyon bozukluğu ve mortalite arasındaki ilişkinin nedenlerinden biri olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmada kardiyak enzim troponin I yüksekliği ile mortalite oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır(p<0,001). Çalışmayla aynı doğrultuda Huang ve ark (2020) tarafından yapılan çalışmada Covid-19'a bağlı miyokardiyal hasar gelişen hastalarda Troponin I değerinde yükselme olduğu saptanmıştır (1).

Çalışmada AST ve ALT değerlerinin yüksekliği ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Bir çalışmada yoğun bakıma yatışı yapılan hastaların %62 sinde AST değerinde yükseklik olduğu görülmüştür (1). Tian ve ark (2020) tarafından 4659 hasta ile yapılan bir meta analiz çalışmasında da AST yüksekliğinin mortalite ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (148). Ciddi seyirli Covid-19 hastalarında karaciğer hasarına bağlı transaminaz yüksekliği görülebilmektedir. Bunun mekanizması tam olarak bilinmese de virüsün hepatositlere direk invazyonu, immun aracılı hasar veya ilaç toksisitesinin KC hasarına neden olabileceği düşünülmektedir (149).

Çalışmada d-dimer değeri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır($p<0,001$). Literatürde de bu konuda yapılmış çok fazla çalışma mevcuttur. Düz ME ve ark (2020) tarafından yapılan meta analiz çalışmasında; kritik Covid-19 enfeksiyonuna sahip hastaların d-dimer değerinin diğer hastalara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (150). Başka bir çalışmada hastaneye başvuran 980 Covid-19 enfeksiyonu tanılı hasta değerlendirilmiş ve d-dimer değerinin hayatını kaybeden hastalarda 30 kat yüksek olduğu saptanmıştır (151). Covid-19 hastalığının hiperkoagülapiye neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada da vefat eden hastalardaki d-dimer değerinin yüksekliğinin nedeninin koagülasyon problemleri olduğu düşünülmektedir.

Çalışmada prokalsitonin değeri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır($p<0,001$). Petrilli ve ark (2020) tarafından 5.279 hasta ile yapılan prospektifkohort çalışmasında prokalsitonin değerlerindeki erken yükselmelerin kritik hastalık ve mortalite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (23). Prokalsitonin artışının hastalarda gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonlardan dolayı gelişmiş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada lökosit sayısında artış, nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında düşüklük ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Bu çalışmaya paralel olarak;Soraya ve ark (2020) tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında Covid-19 enfeksiyonu tanısı alan hastalarda nötrofil ve lökosit seviyesi yüksek, lenfosit seviyesi düşük olarak saptanmıştır (152). Lökosit sayısında artış ve lenfosit sayısında azalma olması Covid-19'a bağlı gelişen sitokin salınım sendromu ile ilişkilendirilmiştir. (1-2). Covid-19 enfeksiyonunun T lenfosit hücrelerinde azalmaya yol açması ve bunun sonucunda lenfopeni gelişmesinin immün sisteme zarar vermesi,lenfopenisi olan hastaların mortalitesinin yüksek olmasının nedenlerinden olabilir (153).

Çalışmada CRP ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur($p<0,001$). Literatürde Covid-19 enfeksiyonu mortalitesi ve CRP yüksekliğini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaya paralel olarak, 4.659 hasta ile yapılan bir çalışmada CRP ve mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (148). Başka bir çalışmada yüksek Crp seviyesinin ciddi hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (154).

Çalışmada toraks BT tutulum oranı ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur($p<0,001$). Akciğer tutulum oranı %50-75 aralığında olan hastaların %85'i, akciğer tutulumu %25-50 aralığında olanların %39,4'ü vefat etmiştir. Çalışma ile paralel olarak, 236 hasta ile yapılan kohort çalışmasında yoğun bakımda kalış veya ölüm arasında pozitif ilişki saptanmıştır (155). Zheng ve ark (2020) tarafından yapılan meta analiz çalışmasında da hastalığın ciddiyeti ve akciğer bulguları arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (156). Covid-19 hastalığının primer olarak solunum sistemini etkilemesininbu sonucun doğmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

6.SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmayla COVID-19 şüphesi ile gelip testi pozitif çıkan hastalarımızın geliş şikayetleri, ek hastalıkları, klinik durumları,alınan kan örneklerinden çalışılan laboratuvar değerleri veçekilen toraks-BT'lerini değerlendirdik ve mortalite üzerindeki etkisini araştırdık.

Erkek cinsiyet, kardiyovasküler hastalığa sahip olmak, başvuru şikayetinin nefes darlığı olması, akciğer tomografisinde tutulum oranının %50 den fazla olması, invaziv mekanik ventilasyon yapılması ve inotrop tedavi alıyor olmanın en fazla etkiye sahip değişkenler olduğunu gördük.

Covid-19 enfeksiyonu halen etkin tedavisi bulunamayan bir hastalıktır. Geriatrikbireyelerin toplum nüfusunun önemli bir bölümünü oluşturması nedeniyle bu hastalarda hastalığın seyri ve mortalitesini öngörmek önemlidir. Bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. C. Huanget al., “Clinicalfeatures of patientsinfectedwith 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.,” Lancet (London, England), vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

2. N. Chenet al., “Epidemiological and clinicalcharacteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptivestudy.,” Lancet (London, England), vol. 395, no. 10223, pp. 507–513, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomiccharacterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptorbinding. Lancet. 2020.

4.Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Journal of Autoimmunity. 2020.

5. https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Elderly-Statistics-2020-37227)

6. Jeffrey SK, Kenneth M (2005). History and RecentAdvances in Coronavirus Discovery. Pediatr InfectDis J, 24 (11), p S223-S227. doi: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60

7. Fehr AR, Perlman S (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. MethodsMol Biol,1282:1-23.

8. Atzrodt CL, 2020: Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemiccausedby the novel coronavirus SARS-CoV-2. Febs j. 2020;287(17):3633-50

9. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, et al. Antibodyresponsesto SARS-CoV-2 in patientswith COVID-19. Nature medicine. 2020:1-4.

10.Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. CurrentStatus of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J MicrobiolBiotechnol. 2020;30(3):313-24.

11. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-

statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)

12.(Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)

13.TANRIVERDİ ES YY, OTLU B. COVID-19 Etkeninin Özellikleri. TÜRKiYEKLiNiKLERi. 2020; Mikrobiyoloji ve COVID-19:7-14.

14.COVID-19 WeeklyEpidemiologicalUpdatehttps://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/(Erişim tarihi: 10.07.2021)

15. Wang, Wenling, et al. "Detection of SARS-CoV-2 in differenttypes of clinicalspecimens." Jama 323.18 (2020): 1843-1844

16. F. Qi, S. Qian, S. Zhang, and Z. Zhang, "Singlecell RNA sequencing of 13 humantissuesidentifycelltypes and receptors of humancoronaviruses," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 526, no. 1, pp. 135–140, 2020, doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044

17. J. D. Lantos, "EthicalProblems in DecisionMaking in the Neonatal ICU," *N. Engl. J. Med.*, vol. 379, no. 19, pp. 1851–1860, 2018, doi: 10.1056/nejmra1801063.

Dashraath,2020:P. Dashraath*et al.*, "Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 222, no. 6, pp. 521–531, 2020, doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021

18. J. S. Tregoning and J. Schwarze, "Respiratory viral infections in infants: Causes, clinicalsymptoms, virology, and immunology," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 23, no. 1, pp. 74–98, 2010, doi: 10.1128/CMR.00032-09.

19. Girne Amerikan Üniversitesi. COVID-19, erişim adresi: https://www.gau.edu.tr/duyuru/18754/covid-19 Erişim tarihi:09.07.2021

20. WHO, Rolling Updates on Coronavirus Disease (COVID-19). Erişim adresi: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen

21.Germany 2019 Population. Erişim adresi: https://www.populationpyramid.net/germany/2019

22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinicalcourse and risk factors for mortality of adultinpatientswith COVID-19 in Wuhan, China: a retrospectivecohortstudy. The

Lancet. 2020;395(10229):1054-62
23. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O"Donnell L, Chernyak Y, et al. Factorsassociatedwithhospitaladmission and criticalillnessamong 5279 peoplewith coronavirus disease 2019 in New York City: prospectivecohortstudy. BMJ. 2020;369:m1966.
24.Guan WJ., Ni ZY., Hu Y., et al. ClinicalCharacteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708-1720
25. Pamuk S, Özkan A, Polat B. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management of COVID-19. *Turkish J EarNoseThroat*. 30(Supp: 1):1-9
26. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderlypatients. *ClinInfectDis*. 2005;41(Supplement_7):S504-S512
27.O'Driscoll M., DosSantos GR., Wang L., et al. Age-specificmortality and immunitypatterns of SARS-CoV-2. Nature. 2021;590:140-145
28.Jin J-M., Bai P., He W., et al. GenderDifferences in PatientsWith COVID-19: Focus on Severity and Mortality. Front. Public Health 2020;8:152
29.Rizzo P, Dalla Sega FV, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: couldwe "Notch" the inflammatorystorm? Published online 2020
30. FDA, Coronavirus (COVID-19) Update: FDA AuthorizesAntigen Test as First Over-the-Counter Fully At-Home Diagnostic Test for COVID-19, 15 Dec 2020. [https://www.fda.gov/news-events/press50 announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-antigen-testfirst-over-counter-fully-homediagnostic#:~: text=Today%2C%20the%20U.S.%20Food%20and,a%20surface%20with%20reactive%20molecules.] adresinden 22.06.2021 tarihinde erişilmiştir.
31. Yang JK., Feng Y., Yuan MY., et al. Plasmaglucoselevels and diabetesare independentpredictors for mortality and morbidity in patientswith SARS. Diabet. Med. 2006;23(6):623–628

32. Wu L., Girgis CM., Cheung NW. COVID-19 and diabetes: insulin requirementsparallelillnessseverity in criticallyunwellpatients. Clin. Endocrinol. 2020;93(4):390–393

33. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelialcells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8. doi:10.1038/s41368-020-0074-x

34.Walls AC., Park YJ., Tortorici MA., et al. Structure, Function, and

Antigenicity of the SARS-CoV-2 SpikeGlycoprotein. Cell 2020;181(2):281-292

35.Lippi G., Wong J., Henry BM. Hypertension and itsseverityormortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooledanalysisPolishArchives of InternalMedicine 2020; March 31, [Epubahead of print]. doi: 10.20452/pamw.15272

36.Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. Regulation of ACE2 in cardiacmyocytes and fibroblasts. *Am J PhysiolHeartCircPhysiol*. 2008;295(6):H2373-9. doi:10.1152/ajpheart.00426.2008

37.Su Y.B., Kuo M.J., Lin T.Y., et al. CardiovascularManifestation and Treatment in COVID-19. J ChinMedAssoc. 2020;83(8):704–709

38.Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancerpatients in SARS-CoV-2 infection: a nationwideanalysis in China. *LancetOncol*. 2020;21(3):335-337. doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6

39.Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Earlytransmissiondynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infectedpneumonia. New EnglandJournal of Medicine. 2020.

40.Graham Carlos W, DelaCruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-NCoV) coronavirus. AmericanJournal of Respiratory and Critical CareMedicine. 2020

41.Karaca B.Erişkin Yaş Grubunda COVID-19 Klinik Bulguları,J.BiotechnolandStrategicHealth Res.2020;1(Özel Sayı):85-90

42.Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19

diagnosis and management: a comprehensivereview. J InternMed. 2020;288(2):192-206.

43.Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS. SARS-CoV-2 causingpneumonia-associatedrespiratorydisorder (COVID-19): diagnostic and proposedtherapeuticoptions. EurRevMedPharmacolSci. 2020;24(7):4016-26.

44. Şener A. COVİD-19 (SARS Cov-2) Tedavisi. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research. 2020;4:97-104.

45.Dong, Xiang, et al. "Elevenfaces of coronavirus disease 2019." Allergy 75.7 (2020): 1699-1709

46.Ranucci M., Ballotta A., DiDedda U., et al. The procoagulantpattern of

patientswith COVID-19 acuterespiratorydistresssyndrome. J Thromb Haemost. 2020;18(7):1747-1751
47.Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 amongchildren in China. Pediatrics. 2020;145(6).
48.Toubiana, Julie, et al. "Kawasaki-likemultisysteminflammatory syndrome in childrenduring the covid-19 pandemic in Paris, France: prospectiveobservationalstudy." bmj 369 (2020).
49.BAKANLIĞI, TC SAĞLIK. "COVID-19 (SARS-CoV2 ENFEKSİYONU) REHBERİ." Erişim: https://covid19bilgi. saglik. gov. tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi. pdf (Erişim Tarihi: 18.07. 2021) (2020)
50. The epidemiologicalcharacteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China].," *ZhonghuaLiuXing Bing XueZaZhi*, vol. 41, no. 2, pp. 145–151, Feb. 2020, doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003)
51.Morley JE, Vellas B. COVID-19 and olderadults. J Nutr Health Aging. 2020;24(4):364-365.
52.Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinicalfeatures of COVID-19 in elderlypatients: A comparisonwithyoung and middle-agedpatients. J Infect. 2020;80(6):e14-e18.
53. Al-Zahrani, J. (2021). SARS-CoV-2 associated COVID-19 in geriatricpopulation: A briefnarrativereview. Saudi J BiolSci. 2021;28(1):738-743.
54.Cao W., Li T. COVID-19: towardsunderstanding of pathogenesis. Cell Res.
55.Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratoryfindings of the COVID-19 in the currentpandemic: systematicreview and meta-analysis. *BMC InfectDis*. 2020;20(1):1-12.
20;30(5):367-369

56.Fang B, Meng QH. The laboratory's role in combating COVID-19. *CritRevClinLabSci*. 2020;57(6):400-414. doi:10.1080/10408363.2020.1776675

57.Kiss S, Gede N, Hegyi P, et al. Earlychanges in laboratoryparametersarepredictors of mortality and ICU admission in patientswith COVID-19: a systematicreview and meta-analysis. *MedMicrobiolImmunol*. Published online 2020:1-15

58.Xie X,ZhongZ,ZhaoW, et al. Chest CT forTypical 2019-nCoV Pneumonia:RelationshiptoNegative RT-PCR Testing,Radiology.2020:200343.

59.AiT,YangZ,HouH,ZhanC, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR TestinginCoronavirusDisease 2019(COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases,Radiology.2020:200642

60.Kong, Weifang, and Prachi P. Agarwal. "Chestimagingappearance of COVID-19 infection." Radiology: CardiothoracicImaging 2.1 (2020): e200028

61.Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, et al. Frequency and distribution of chestradiographicfindings in patientspositive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E78

62.Farias L de PG de,Fonseca EKUN, Strabelli DG, et al. Imagingfindings in COVID-19 pneumonia. *Clinics*. 2020;75.

63.NairA.RodriguesJCL,HareS,EdeyA,DevarajA, et al. British Society of ThoracicImagingStatement:considertions in designinglocalimagingdiagnosticalgorithmsforthe COVID-19 pandemic.Clin Radiol,2020;75:329-334

64.Hansell DM,BankierAA,MacMaltonH, et al. FleischnerSociety;glossary of termsforthoracic imaging.Radiology.2008;246:697-722.

65.Song F,ShiN,ShanF,ZhangZ, et al. Emerging 2019 NovelCoronavirus (2019-nCoV)Pneumonia,Radiology.2020;295:210-217.

66.Wu J,WuX, ZengW, GuoD, FangZ, et al. Chest CT Findings in PatientsWithCoronavirusDisease 2019 andİtsRelationshipWithClinicalFeatures. InvestRadiol,2020;55:257-261

67.Patel A, Jernigan DB, Abdirizak F, Abedi G, Aggarwal S, Albina D, et al. Initialpublichealthresponse and interimclinicalguidance for the 2019 novel coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. Morbidity and MortalityWeekly Report. 2020.

68.Kucirka L.,Lauer S.,Laeyendecker O., et al. Variation in False-NegativeRateofReverseTranscriptasePolymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2Tests by Time Since Exposure. AnnInternMed. 2020;173:262-267.

69.Interim Guidelines for Collecting, Handling, and TestingClinicalSpecimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). February 14, 2020.

Centers Dis Control Prev [Internet]. Available from:https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html15.07.2021 tarihinde erişildi

70.Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparisonto RT-PCR. Radiology [Internet]. 2020 Feb 19 [cited 2020 Jun 11];200432. Available from: http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200432

71.Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. ProfilingEarlyHumoralResponsetoDiagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). ClinInfectDis. 2020;

72.Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potentialtherapeutics). New Microbes and New Infections. 2020.

73.Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. Eur J Pharmacol. 2020;889:173644.

74.Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. Turk J MedSci. 2020 Apr 21;50(SI-1):611-619. doi: 10.3906/sag-2004-145. PMID: 32293834; PMCID: PMC7195979.

75.Gül Z., Büyükuysal L. Covid-19 Tedavi Stratejileri Bölüm 12"Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Surekli Tıp Eğitimi PandemiKitabı". Ed. Heper C. Bursa Tabip Odası Yayınları 2020;200-203

76.Saglık bakanlıgı, Covid-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji Ve Tani.https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html (Erişim: 04.06.2021)

77.T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Rehberi: Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon Şubat 8,2021 [https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66339/temasli-takibi-salgin-yonetimievde-hasta-izlemi-ve-filyasyon.html] adresinden 12.05.2021 tarihinde erişilmiştir.

78.T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Evde Takip Algoritması. Aralık 29,2020. [https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39697/0/covid-19evdetakipalgoritmasipdf.pdf?_tag1=ABA75D12048A252B2067D510890D9BE643FD0139] adresinden 02.06.2021 tarihinde erişilmiştir.

79. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and

chloroquineeffectivelyinhibit the recentlyemerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research. 2020.
80.Devaux, Christian A., et al. "New insights on the antiviral effects of chloroquineagainst coronavirus: whattoexpect for COVID-19?." International journal of antimicrobialagents 55.5 (2020): 105938
81.Gao, Jianjun, ZhenxueTian, and XuYang. "Breakthrough: Chloroquinephosphate has shownapparentefficacy in treatment of COVID-19 associatedpneumonia in clinicalstudies." Biosciencetrends (2020).
82.Gautret, Philippe, et al. "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-labelnon-randomized clinicaltrial." International journal of antimicrobialagents 56.1 (2020): 105949.
83.Catteau L., Dauby N., Montourcy M., et al. Low-doseHydroxychloroquine Therapy and Mortality in HospitalizedPatientswith COVID-19: A NationwideObservationalStudy of 8075 Participants, International Journal ofAntimicrobialAgents 2020;56(4),106144

84.Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydrochlroquine in patientswith COVID-19: Results of a randomizedtrialMedRxiv(2020), 10.1101/2020.03.22.20040758

85. Q. Cai*et al.*, "Experimentaltreatmentwithfavipiravir for COVID-19: an open-labelcontrolstudy," *Engineering*, 2020

86.Chen C., Huang J., Cheng Z., et al. (2020). Favipiravirversus arbidol for

COVID-19:Arandomizedclinicaltrial. medRxivPublished Online April 8,2020

87.Dong L, Hu S, Gao J. Discoveringdrugstotreat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drugdiscoveries&therapeutics. 2020;14(1):58-60.

88.T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Yatan Hasta Algoritması, Aralık 29,2020, [https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39698/0/covid-19yatanhastaalgoritmasipdf.pdf?_tag1=7FBB9F3AA3E25000AB58D3B3B405D1C67C7DF430] adresinden 02.05.2021 tarihinde erişilmiştir.

89.(https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid19rehberieriskinhastayonetimivetedavi pdf.pdf) adresinden 02.05.2021 tarihinde erişilmiştir.
90.Cao, Bin, et al. "A trial of lopinavir–ritonavir in adultshospitalizedwith severe Covid-19." New EnglandJournal of Medicine (2020).

91.Groneberg DA,Poutanen SM, Low DE, Lode H, Welte T, Zabel P. Treatment and vaccines for severe acuterespiratorysyndrome. The LancetInfectiousdiseases. 2005;5(3):147-55

92.Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. TreatmentWith Lopinavir/Ritonavir orInterferon-β1b ImprovesOutcome of MERS-CoV Infection in a NonhumanPrimate Model of CommonMarmoset. The Journal of infectiousdiseases. 2015;212(12):1904-13.

93.Meini S, Pagotto A, Longo B, Vendramin I, Pecori D, Tascini C. Role of Lopinavir/Ritonavir in the treatment of Covid-19: a review of currentevidence, guidelinerecommendations, and perspectives. *J ClinMed*. 2020;9(7):2050.

94.Lin HXJ, Cho S, MeyyurAravamudan V, et al. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence. *Infection*. Published online 2021. doi:10.1007/s15010-020-01557-7

95.J. H. Beigel*et al.*, "Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminaryreport," *N. Engl. J. Med.*, 2020

96.Essid E, Petzinger E. SilibininpretreatmentprotectsagainstOchratoxin A-mediatedapoptosis in primaryrathepatocytes. Mycotoxin Res. 2011; 27: 167–176.

97.Fröhlich GM., Jeschke E., Eichler U., et al. Impact of oral anticoagulation on clinicaloutcomes of COVID-19: a nationwidecohortstudy of hospitalized patients in Germany ClinResCardiol 2021:1–10. doi: 10.1007/s00392-020-01783-x

98.Billett H.,ReyesGil M., Szymanski J., et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin and Apixaban on Mortality. ThrombHaemost 2020;120(12):1691-1699

99.Duan, Kai, et al. "Effectiveness of convalescentplasmatherapy in

severe COVID-19 patients." Proceedings of the National Academy of Sciences 117.17 (2020): 9490-9496.

100.“Dexamethasone in HospitalizedPatientswith Covid-19 — Preliminary Report,” *N. Engl. J. Med.*, pp. 1–11, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2021436.

101. J. M. Sanders, M. L. Monogue, T. Z. Jodlowski, and J. B. Cutrell, “Pharmacologictreatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review,” *Jama*, vol. 323, no. 18, pp. 1824–1836, 2020.

102.S. K. Alzghari and V. S. Acuña, “Supportivetreatmentwith tocilizumab for COVID-19: a systematicreview,” *J. Clin. Virol.*, vol. 127, p. 104380, 2020.

103.G. Cavalli*et al.*, “Interleukin-1 blockadewithhigh-dose anakinra in patientswith COVID-19, acuterespiratorydistresssyndrome, and hyperinflammation: a retrospectivecohortstudy,” *LancetRheumatol.*, 2020

104.Wooding DJ, Bach H. Treatment of COVID-19 withconvalescentplasma: lessons from past coronavirus outbreaks. *ClinMicrobiolInfect*. Published online 2020

105.Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescentplasmatherapy in severe COVID-19 patients. ProcNatlAcadSci U S A. 2020;

106.R. R. Chivukula, J. H. Maley, D. M. Dudzinski, K. Hibbert, and C. C. Hardin, “Evidence-Based Management of the CriticallyIllAdultWith SARS-CoV-2 Infection,” *J. IntensiveCareMed.*, 2020, doi: 10.1177/088506662096913

107.Sürmeli, D.L., Kontrast verilen hastalarda kontrast nefropatisi gelişimi risk faktörleri, in ACİLTIP ABD. 2015, Akdeniz üniversitesi

108.Guyton, C., Textbook of MedicalPhysiology. 12 ed, ed. B.Ç. YEĞEN. Vol. 5. 2013: Nobel tıp kitapevi. 323-340.

109.Kasiske BL, K.W., Laboratoryassessment of renal disease. 6 ed. 2000: WB SaundersCo. 1129-70.

110.Light RW. PleuralDiseases, Third Edition, Baltimore. Williams &Wilkins 1995. p. 36-74, 94-116, 311-326

111.Uygun A., Polat Z.Viral Hepatit Dışı Serum Transaminaz Düzeyinde ArtışaNeden Olan Hastalılar; Güncel Gastroenteroloji 13/4

112.Friedman LS, Martin P, Munoz SJ. Laboratory Evaluation of the PatientwithLiver Disease. In: Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Eds. ZakimD,Boyer TD. 4th ed, Philadelphia, Saunders, 2003; 661-70
113.Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatinekinaselevels and renal functionmeasures in exertionalmuscledamage. MedSci Sports Exerc. 2006

114.Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acutecardiaccare. EuropeanHeartJournal. 2010.

115.Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospectivevalidation of the PulmonaryEmbolism Severity Index: A clinicalprognostic model for pulmonaryembolism. ThrombHaemost. 2008;
116.Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Neverignoreextremelyelevated D-dimer levels: Theyarespecific for seriousillness. Neth J Med. 2016;
117.Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guidetoantibioticdecisions: past, present and future. BMC Med. 2011 Sep 22; 9:107

118.Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body ironmetabolism and pathophysiology of ironoverload. Int J Hematol. 2008;88(1):7–15.

119.Carrick JB, Begg AP. Peripheral Blood Leukocytes. VeterinaryClinics of North America -EquinePractice. 2008.
120.Tigner A, Ibrahim SA, Murray I. Histology, White Blood Cell. StatPearls Publishing; 2020. AccessedMarch 14, 2021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33085295

121.Blumenreich MS. The White Blood Cell and DifferentialCount. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. ClinicalMethods: The History, Physical, and LaboratoryExaminations. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. p. 724- 727

122.Buckley MF, James JW, Brown DE, Whyte GS, Dean MG, Chesterman CN, et al. A novel approachto the assessment of variations in the humanplateletcount. Thrombosishaemostasis. 2000;83(03):480-4.

123.Modulation of MegakaryocyteEmperipolesisbyPhlebotomy: Megakaryocytes as a Component of Marrow-Blood Barrier -PubMed [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3790733/
124.Hall JE. Red Blood Cells, Anemia, and Polycythemia. Guyton and HallTextbook of MedicalPhysiology, Chapter 33, 445-454.

125.www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf?ua=1 Erişim tarihi 22.06.2021
126.Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: Molecules, functions and pathophysiologicalaspects. LabInvestig. 2000;

127.. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopeniapredicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictivestudy. SignalTransduction and TargetedTherapy. 2020.
128.Duke T, Butt W, South M, Karl TR. Earlymarkers of majoradverseevents in childrenaftercardiacoperations. The Journal of thoracic and cardiovascularsurgery. 1997;114(6):1042-52.
129.Steel DM, Whitehead AS. The majoracutephasereactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immunologytoday. 1994;15(2):81-8.

130.Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lacticacidosisduring sepsis is relatedtoincreasedpyruvateproduction, not deficits in tissueoxygenavailability. Annals of surgery. 1996;224(1):97
131.Wasserman EB, Shah MN, Jones CM, Cushman JT, Caterino JM, Bazarian JJ, Gillespie SM, Cheng JD, Dozier A. Identification of a neurologicscale that optimizes EMS detection of olderadulttraumaticbraininjurypatientswhorequire transport to a traumacenter
132.Zadravecz FJ, Tien L, Robertson-Dick BJ, Yuen TC, Twu NM, Churpek MM, Edelson DP. Comparison of mental-statusscales for predictingmortality on the general wards. J HospMed. 2015 Oct;10(10):658-63.
133.Shah BA, Ahmed W, Dhobi GN, Shah NN, Khursheed SQ, Haq I. Validity of pneumoniaseverityindex and CURB-65 severityscoringsystems in communityacquiredpneumonia in an Indiansetting. The Indianjournal of chestdiseases&alliedsciences. 2010;52(1):9-17.

134.Lim W, Van der Eerden M, Laing R, Boersma W, Karalus N, Town G, et al. Definingcommunityacquiredpneumoniaseverity on presentationtohospital: an internationalderivation and validationstudy. Thorax. 2003;58(5):377- 82.

135.RanYang*, XiangLi*, HuanLiu, YanlingZhen, XianxiangZhang, QiuxiaXiong, YongLuo, CailiangGao, WenbingZeng,Chest CT Severity Score: An İmagingTool for Assessing Severe Covid-19, 2020

136.XiyiWei, YuTianXiao, JianWang, RuiChen, WeiZhang, YueYang, DaojunLv, ChaoQin, DiGu, BoZhang, WeidongChen, JianquanHou, NinghongSong, GuohuaZeng, Shancheng Ren, SexDifferences in Severity and MortalityAmongPatientsWith COVID-19: Evidence from PooledLiterature Analysis and Insights from IntegratedBioinformatic Analysis, 2020

137.Liu H., Chen S., Liu M., et al. Comorbidchronicdiseasesarestrongly correlatedwith disease severityamong COVID-19 patients: A systematicreview and meta-analysis. AgingDis. 2020;11(3):668- 678.

138.Khan MMA, Khan MN, Mustagir MG, Rana J, Islam MS, Kabir MI.Effects of underlyingmorbidities on theoccurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematicreviewand meta-analysis. Journal of globalhealth. 2020;10(2):020503.

139.Sezgin,B. (2021). Acil servise başvuran Covid-19 pnömoni hastalarında d-dimer/lenfosit oranı ile CURB-65 in prognoz tayininde etkinliğinin karşılaştırılması, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, Bursa, 2021

140.Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematicreview and meta-analysis of clinicalcharacteristics, risk factors, and outcomes. J MedVirol. 2021 Mar;93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32790106; PMCID: PMC7436673.

141.Kaya M.Ö(2021). Acil Servise Başvuran Covid-19 Hastalarının Klinik, Laboratuvar ve Radyolik Analizi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, Gaziantep, 2021

142.Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbiditiesandthe risk of severe orfataloutcomesassociatedwithcoronavirusdisease 2019: A systematicreviewand meta-analysis. International journal of infectiousdiseases : IJID : officialpublication of the International SocietyforInfectiousDiseases. 2020;99:4756.

143.Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, LavenaMarzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, Ceirano A, Espinosa F, Saavedra E, Sanguine V, Tassara A, Cid C, Catalano HN, Agarwal A, Foroutan F, Rada G. Prognosticfactors for severity and mortality in patientsinfectedwithCOVID-19: A systematicreview. PLoSOne. 2020 Nov 17;15(11):e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955. PMID: 33201896; PMCID: PMC7671522.

144.Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, Siau E. Risk Factors for Mortality in Patientswith COVID-19 in New York City. J Gen InternMed. 2021 Jan;36(1):17-26. doi: 10.1007/s11606-020-05983-z. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32607928; PMCID: PMC7325642

145.Satici C, Demirkol MA, Sargin Altunok E, Gursoy B, Alkan M, Kamat S, Demirok B, Surmeli CD, Calik M, Cavus Z, Esatoglu SN. Performance of pneumoniaseverityindex and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patientswith COVID-19. Int J InfectDis. 2020 Sep;98:84-89. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.038. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32553714; PMCID: PMC7293841.

146. Wang D, Hu B, Hu C, et al. ClinicalCharacteristics of 138 HospitalizedPatientsWith 2019 Novel Coronavirus–InfectedPneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585**.**

147.Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associatedwith in-hospitaldeath of patientswith COVID-19. KidneyInt. 2020 May;97(5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32247631; PMCID: PMC7110296.PMC7270627

148. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, Wooster L, Rotter JI, Guo X, Malhotra R. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematicreview and meta-analysis. J MedVirol. 2020 Oct;92(10):1875-1883. doi: 10.1002/jmv.26050. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32441789; PMCID: PMC7280666.

149.Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liverinjuryduringhighlypathogenichuman coronavirus infections. LiverInt. 2020 May;40(5):998-1004. doi: 10.1111/liv.14435. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32170806; PMCID: PMC7228361.

150.Düz ME, Balcı A, Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: SystematicReview and Meta-Analysis. Tuberk Toraks. 2020 Dec;68(4):353-360. English. doi: 10.5578/tt.70351. PMID: 33448732.

151. Çakmak F. COVID-19 Nedeniyle Hayatini Kaybeden 24 Hastanin Klinik Özellikleri. 2020

152.Soraya GV, Ulhaq ZS. Cruciallaboratoryparameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. MedClin (EnglEd). 2020 Aug 28;155(4):143-151. doi: 10.1016/j.medcle.2020.05.004. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32864456; PMCID: PMC7442896

153.Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cellimmunity of SARS-CoV: Implications for vaccinedevelopmentagainst MERS-CoV. Antiviral Research. 2017.

154.WeiChen,KennethI.Zheng,SaiduoLiu,ZhihanYan et all. Plasma CRP level is positivelyassociatedwith the severity of COVID-19,Ann ClinMicrobiolAntimicrob-2020.

155.Colombi D, Bodini FC, Petrini M, Maffi G, Morelli N, Milanese G, Silva M, Sverzellati N, Michieletti E. Well-aeratedLung on AdmittingChest CT toPredictAdverseOutcome in COVID-19 Pneumonia. Radiology. 2020 Aug;296(2):E86-E96. doi: 10.1148/radiol.2020201433. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32301647; PMCID: PMC7233411.

156.Zheng Y, Wang L, Ben S. Meta-analysis of chest CT features of patientswith COVID-19 pneumonia. J MedVirol. 2021 Jan;93(1):241-249. doi: 10.1002/jmv.26218. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32579236; PMCID: PMC7361361.

8.EKLER

Ek.1.Hasta Takip Formu

Acil Servise Başvuran 65 Yaş Üstü COVID-19 Hastalarının Mortalitesini Etkileyen Faktörler''

DemografikBilgiler:

Hasta ProtokolNumarası:

HastanınYaşı:

Cinsiyeti:

KomorbidHastalıkları: DM / HT / KY / Kr. KC Hast. /Malignite/ İmmunsuprese hasta

Hastaneyegeliş şekli: Ayaktan 112 ile

Şikâyet: AteşÖksürükNefesDarlığı Tat veduyukaydıishaleklemağrısıhalsizlikboğazağrısınezle

Hikâye: Covidli hasta ile temas: varyok

Bilinçdurumu:

Alert: Uyanık, bilinciaçık

Verbal: Hasta sözlüuyarılaravekomutlarayanıtveriyor.

Painful: Hasta sözeluyarıyayanıtvermiyorağrılıuyaranayanıtveriyor.

Unresponsive: Hastanınbilinciyerindedeğil, hiçbirşeyecevapvermiyor

Vitaller:

Ateş: Tansiyon: Saturasyon:

Solunum sayısı:Nabız:

Inotropdesteği:evet hayır

LaboratuvarSonuçları:

WBC:

Hgb:

Nöttofil:

Lenfosit:

NLR:

DNİ:

Plt:

Üre:

Kreatinin:

CK:

LDH:

AST

ALT:

Crp:

Ferritin:

Troponin:

D,dimer:

Torax CT:

Pnömoni: Covid19 Pozitif/Negatif

Entübe: EdildiEdilmedi:

Hastanın sonlanımı:Servis/Ybü

28 günlük Mortalite: Var Yok