



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 TANILI
HASTALARDA SERUM ELEKTROLİT SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rıdvan Yavuz YÜCE

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nezihat Rana DİŞEL**

ADANA-2021



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 TANILI
HASTALARDA SERUM ELEKTROLİT SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rıdvan Yavuz YÜCE

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nezihat Rana DİŞEL**

ADANA-2021

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda desteğini vererek bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Doç. Dr. Nezihat Rana DİŞEL'e, uzmanlık eğitimimde büyük katkıları ve desteği olan hocalarım Prof. Dr. Ahmet SEBE'ye, Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ'e ve Prof. Dr. Ayça AÇIKALIN AKPINAR'a teşekkür ederim.

Eğitimim süresince beraber çalıştığım meslektaşlarım, kliniğimiz hemşire ve personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İyi ve kötü günümde daima yanımda olan, sabır ve sevgiyle bana destek olan, her zaman arkamda duran annem SUZAN YÜCE'ye, babam YAŞAR YÜCE'ye, abim FATİH YÜCE'ye, ablam GÖKÇEN CENAN'a ve nişanlım AYLİN ÇAKIR'a teşekkürlerimi sunarım.

Rıdvan Yavuz YÜCE

ADANA – 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar.....	iii
RESİMLER VE GRAFİKLER	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Koronavirüs	3
2.1.1 Etiyoloji	3
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Patogenez.....	7
2.1.4 Klinik Bulgular	8
2.1.5 Bulaşıcılık ve Korunma	12
2.1.6 Laboratuvar Bulguları	13
2.1.7 Tanı.....	26
2.1.8 Tedavi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1 Araştırmanın Özellikleri	27
3.2 Toplanan veriler	27
3.3 İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR.....	69
8. EKLER	86

TABLÖLAR

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Semptomlar.....	10
Tablo 2. Çalışmada kullanılan laboratuvar verilerinin referans aralığı	28
Tablo 3. Cinsiyet ve yaş verilerinin karşılaştırılması	30
Tablo 4. Hastaların Acil Serviste ölçülen vital bulguları.....	32
Tablo 5. Hastaların laboratuvar verileri	33
Tablo 6. Gebe olan hastaların vital bulguları ve laboratuvar verileri	34
Tablo 7. Hastaların yatış gün sayılarının yattığı kliniğe göre karşılaştırılması	35
Tablo 8. Hayatta kalan hastaların ortalama yatış süreleri ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 9. Hayatını kaybeden hastaların ortalama yatış süreleri ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 10. Hastaların vital bulgularının ve laboratuvar verilerinin taburculuk durumuna göre karşılaştırılması.....	39
Tablo 11. Hastaların vital bulgularının ve laboratuvar verilerinin yatırıldıkları kliniğe göre karşılaştırılması.....	40
Tablo 12. Hayatını kaybeden ve hayatta kalan hastaların vital bulgularının ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	42
Tablo 13. Hastaların taşikardi mevcudiyetine göre vital bulgularının ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	43
Tablo 14. Hastaların hipoksemi durumuna göre vital bulgularının ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	44
Tablo 15. Hastaların kas ağrısı mevcudiyetine göre vital bulgularının ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	46
Tablo 16. Hastaların serum elektrolit bozukluklarının yatırıldıkları kliniklere, taburculuk durumuna ve hayatını kaybetme durumlarına göre dağılımı	47
Tablo 17. Hastaların serum elektrolitlerinin ve akut faz reaktanlarının taburculuk durumuna göre karşılaştırılması.....	49
Tablo 18. Hastaların serum elektrolitlerinin ve akut faz reaktanlarının yatırıldıkları kliniğe göre karşılaştırılması.....	50

RESİMLER VE GRAFİKLER

Resim No.....Sayfa No

Resim 1. Koronavirüsün elektron mikroskopi altında görüntüsü	4
Resim 2. 26 Ağustos 2021 tarihi itibarıyla DSÖ'nün açıkladığı dünya geneli COVID-19 verileri	6
Resim 3. 26 Ağustos itibarıyla Sağlık Bakanlığı'nın açıkladığı COVID-19 Verileri	6

Grafik No.....Sayfa No

Grafik 1. Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı	31
Grafik 2. Hastaların ek hastalıklarının dağılımı	31
Grafik 3. Hastaların Acil Servis başvuru sonuçlarının dağılımı	35
Grafik 4. Serum elektrolit bozukluklarının hastalığın şiddetine göre dağılım grafiği	47
Grafik 5. Hastalığın şiddetine göre ortalama nötrofil/lenfosit oranlarının dağılımı	48
Grafik 6. Mortalite ile nötrofil/lenfosit ilişkisini gösteren ROC eğrisi	48
Grafik 7. Mortalite ile nötrofil/lenfosit ilişkisini gösteren ROC analiz tablosu	48

KISALTMALAR

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
- ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
- ALT: Alanin Aminotransferaz
- APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
- ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu
- AST: Aspartat Aminotransferaz
- ATP: Adenozin Trifosfat
- Ang: Anjiyotensin
- BAL: Bronkoalveolar Lavaj
- BT: Bilgisayarlı Tomografi
- Ca: Kalsiyum
- CBC: Tam Kan Sayımı
- CK: Kreatin Kinaz
- COVID-19: Koronavirüs Hastalığı-2019
- CRP: C-Reaktif Protein
- DIC: Yaygın İntravasküler Koagülasyon
- ENaC: Epitelyal Sodyum Kanalları
- ESR: Sedimantasyon Hızı
- FDA: Gıda ve İlaç Dairesi
- FiO₂: İnspire Edilen Oksijen Basıncı
- IL: İnterlökin

LDH: Laktat Dehidrogenaz

M proteini: Transmembran Proteini

MERS: Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu

Na: Sodyum

NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PT: Protrombin Zamanı

RAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

RBD: Reseptör Bağlama Alanı

RDV: Remdesivir

RNA: Ribonükleik Asit

RT-PCR: Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu

S protein: Spike Proteini

SARS: Ciddi Akut Solunum Yetmezliği Sendromu

SARS-CoV-2: Ciddi Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü-2

SpO₂: Oksijen Saturasyonu

TNF: Tümör Nekrotizan Faktör

UADHS: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sendromu

ÖZET

Acil Servise Başvuran COVID-19 Tanılı Hastalarda Serum Elektrolit Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Acil Serviste PCR pozitifliği saptanan COVID-19 hastalarının, serum elektrolit seviyelerini analiz ederek, bu serum elektrolit seviyelerinin hastalık seyri üzerine, yatış süresine ve mortaliteye olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya 01.03.2020-01.04.2021 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran ve COVID PCR'ı pozitif olan hastalar dahil edildi. Serum elektrolit değerleri bakılmamış ve eksik verisi olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastaların demografik verileri, laboratuvar verileri, vital bulguları, yattıkları klinik ve yatış sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Toplam 350 hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 55,9 yıl olup % 51,4'ü (n=180) erkek cinsiyette idi. Tüm hastaların % 24,3'ü (n=85) Acil Servisten direkt olarak taburcu edildi, % 58,3'ü (n=204) ilgili servislere ve % 17,4'ü (n=61) yoğun bakımlara yatırıldı. Taburcu olan hastalarda ortalama nötrofil/lenfosit oranı 3,3 iken yoğun bakıma yatırılan hastalarda bu oran ortalama 26,5 ve hayatını kaybeden hastalarda ise ortalama 43,8 olarak saptandı. Nötrofil/lenfosit oranının 6,4'ün üstüne çıkması durumunda % 69 sensitivite ve % 70 spesifisite ile mortalite tahmin edilebildiği saptandı. Hastalarda en sık gözlenen elektrolit bozuklukları sırasıyla hipokalsemi (% 47,7), hipokloremi (% 43,7) ve hiponatremi (% 40,3) olarak saptandı. Hiponatremi görülme oranı taburcu olan hastalarda % 27 iken hayatını kaybeden hastalarda % 62,1'e kadar çıktığı saptandı. Acil Servisten ilgili kliniğe yatırılan hastalarda hiponatremi gözlenme oranı taburcu olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,017). Hayatını kaybeden hastalarda en sık gözlenen ikinci elektrolit bozukluğu hiponatremi olarak bulundu. Acil Servisten taburcu edilen hasta grubu hariç tüm hastalarda en sık gözlenen elektrolit bozukluğu hipokalsemi olarak bulundu (% 47,4) ve hastalık seyri ağırlaştıkça hipokalsemi gözlenme oranı arttığı saptandı. Hayatını kaybeden hastalarda hipokalsemi görülme oranı % 79,3 olarak bulundu. Acil Servisten ilgili kliniklere yatırılan hastalarda hipokalsemi gözlenme oranı taburcu edilenlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,001). Tüm hasta grupları içinde en az gözlenen elektrolit düşüklüğü hipokalemi olarak saptandı(% 10,6). Yatış yapılan hastalarda hipokalemi ve hiperkalemi gözlenme oranı taburcu olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,001). Hipomagnezemi görülme oranı taburcu olan hastalarda % 12,9, yatan hastalarda % 27,2 ve hayatını kaybeden hastalarda % 55,2 olarak saptandı. Hipomagnezemi görülme oranı yatan hastalarda taburcu olanlara göre ve yoğun bakıma yatırılan hastalarda servise yatanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,001). Hipokloremi gözlenme oranı tüm COVID-19 hastalarında %43,7 olarak bulundu. Yatan hastalarda hipokloremi

gözlenme oranı ise %47,5 bulundu. Yatan hastalar arasında yatırılan kliniğe göre veya hayatını kaybetme durumuna göre hipokloremi gözlenme durumu arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilere göre COVID-19 hastalarında başvuru sırasında ölçülen serum elektrolit değerlerinin hastalığın prognozu ile ilişkisi olduğu kanaatindeyiz. Acil Servise başvuran COVID-19 hastalarında serum elektrolit değerlerinin değerlendirilmesi ve özellikle serum magnezyum, klor ve kalsiyum seviyelerinde düşüklük saptanan hastaların dikkatle takip edilmesi gerekmektedir. Eksik elektrolitlerin erken replasmanı hastalığın gidişatını olumlu yönde etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Kalsiyum, Klor, Magnezyum, Potasyum, Sodyum



ABSTRACT

Evaluation of Serum Electrolyte Levels in Patients with COVID-19 Diagnosed in the Emergency Department

Objective: We aimed to analyze the serum electrolyte levels of COVID-19 patients diagnosed with positive PCR test in the Emergency Department and to evaluate the effect of serum electrolyte levels on disease prognosis, length of hospitalization and mortality.

Material and Method: Patients who presented to Çukurova University Medical Faculty Hospital Emergency Department between 01.03.2020-01.04.2021 and had positive COVID-19 PCR test were included in this retrospective cross-sectional study. Patients who did not have serum electrolyte values and missing data were excluded from the study. Demographic data, laboratory data, vital signs, clinical presentation and hospitalization intervals and outcomes of the patients were recorded.

Results: A total of 350 patients were evaluated. The mean age of the patients was 55.9 years and 51.4% (n=180) were male. 24.3% (n=85) of all patients were discharged directly from the Emergency Department, 58.3% (n=204) were hospitalized in the ward and 17.4% (n=61) in intensive care units. The mean of neutrophil/lymphocyte ratio was 3.3 in discharged patients, this rate was found to be 26.5 in patients hospitalized in the intensive care unit and 43.8 in patients who had died. If the neutrophil/lymphocyte ratio exceeds 6.4, mortality can be estimated with 69% sensitivity and 70% specificity. The most common electrolyte disturbances observed in the patients were hypocalcemia (47.7%), hypochloremia (43.7%) and hyponatremia (40.3%), respectively. Incidence of hyponatremia was 27% in discharged patients, it was 62.1% in patients who had died. The rate of hyponatremia was found to be significantly higher in patients who were hospitalized compared to patients who were discharged from the Emergency Department (p=0.017). The second most common electrolyte disorder in patients who had died was hyponatremia. Except for the discharged patients from the Emergency Department, the most common electrolyte disorder was hypocalcemia (47.4%), and the rate of hypocalcemia, increased as the disease had progressed. The incidence of hypocalcemia in patients who died was 79.3%. The rate of hypocalcemia was found to be significantly higher in patients who were hospitalized than patients who were discharged from the Emergency Department (p=0.001). The least observed electrolyte deficiency among all patient groups was hypokalemia (10.6%). The rate of hypokalemia and hyperkalemia in hospitalized patients was found to be significantly higher than in patients who were discharged (p=0.001). The incidence of hypomagnesemia was 12.9% in discharged patients, 27.2% in hospitalized patients, and 55.2% in patients who had died. The incidence of hypomagnesemia was found to be higher in hospitalized patients compared to discharged patients, and it was found to be significantly higher in patients hospitalized

in the intensive care unit compared to patients who were hospitalized in the ward. ($p=0.001$). The rate of hypochloremia was found to be 43.7% in all COVID-19 patients. The rate of hypochloremia observed in the hospitalized patients was 47.5%. There was no significant difference in means of hypochloremia among the hospitalized patients according to the hospitalized ward or death status.

Conclusion: We assume that serum electrolytes measured at the time of presentation of the COVID-19 patients were associated with the prognosis of the disease. Serum electrolyte values should be evaluated in COVID-19 patients who presented to the Emergency Department. Patients with low magnesium, chlorine and calcium levels should be followed carefully. Early replacement of deficient electrolytes might affect the outcome.

Key Words: Calcium, Chlorine, COVID-19, Magnesium, Potassium, Sodium

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi 2020 yılının başlangıcından beri tüm dünyayı etkisine alan ciddi ekonomik, politik ve tıbbi sonuçları olan bir durumdur ve etkisini halen sürdürmektedir. Çalışmamızı yapmaya başladığımız tarihlerde, bu süreçte yaklaşık olarak 214 milyon kişiye COVID-19 bulaşmış ve 4,5 milyon kişinin hayatını kaybetmesine yol açmıştır.¹ Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre, bu çalışmaya başladığımız anlarda vaka sayısı 6 milyon; ölüm sayısı ise 50 bin civarındadır.² COVID-19 Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), 2020 yılında kanser ve kalp hastalıklarından sonra en çok ölüme yol açan 3. Sıradaki hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu hastalık, insanlara damlacık yoluyla bulaşan, insanlarda üst solunum yolları ve alt solunum yolları enfeksiyonu bulguları ile birlikte birden fazla sistemle ilişkili semptomlara yol açabilen, oldukça bulaşıcı ve zaman zaman ölümcül olabilen bir hastalıktır. Ortalama kuluçka süresi 2-14 gündür. Hastaların önemli bir kısmı hastalığı hafif semptomlu veya semptomsuz atlattığıdır ancak bazı hastalarda pnömonik tutulum, embolik komplikasyonlar ile ciddi seyredebilmekte ve hatta ölüme yol açabilmektedir. Bilinen kesin tedavisi an itibarı ile bulunmamaktadır ve aşı uygulaması başlanmasına rağmen aşı çalışmaları dünyanın her yerinde devam etmektedir.

Enfeksiyonunun hangi risk gruplarında daha ağır seyrettiği ile ilgili çalışmalar pandemi başlangıcından beri sürmektedir. Klasik olarak sayılabilecek diyabetes mellitus, obezite, koroner arter hastalıkları, maligniteler ve immün süpresan durumlar ile sigara kullanımının COVID-19'da mortaliteyi arttıran etkenlerden birkaçı olduğu üzerinde durulmaktadır. Yine birkaç çalışmada serum elektrolit seviyelerinin COVID-19 mortalitesi üzerinde bir belirteç olarak kullanılabileceği ve serum elektrolitlerinin hastanede yatış sürelerinde, mortalite ve morbiditede ve hastaların normal hayat kalitelerine dönüş sürelerinde etkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Yapılan bir çalışmaya göre COVID-19 hastalarının yarısından çoğunda elektrolit bozukluğu bulunmaktadır ve en sık görülen elektrolit anomalisi ise hiponatremi olarak karşımıza

çıkılmaktadır.³ Yine aynı çalışmada hiponatreminin COVID-19’da mortalite açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya konmaktadır.⁴ Başka bir çalışmada da, hiponatremi COVID-19’a sahip hastalarda en sık elektrolit bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır ve hiponatremiyi, hipokalemi ve hipokloremi izlemektedir.⁴ Yine başka bir çalışmada magnezyum seviyeleri ve bu seviyelerle COVID-19 mortalitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve sekonder komplikasyonların önlenmesi açısından, hipomagnezemisi olan hastalarda erken dönemde magnezyum replasmanı yapılması önerilmiştir.⁵

Bu çalışmadaki amacımız, COVID-19 hastalarında serum elektrolit seviyelerini değerlendirmek ve bu hastalarda yaygın görülen elektrolit bozukluklarını ortaya koymak ve bu bozuklukların COVID-19 mortalitesi ve klinik seyri üzerinde etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Koronavirüs

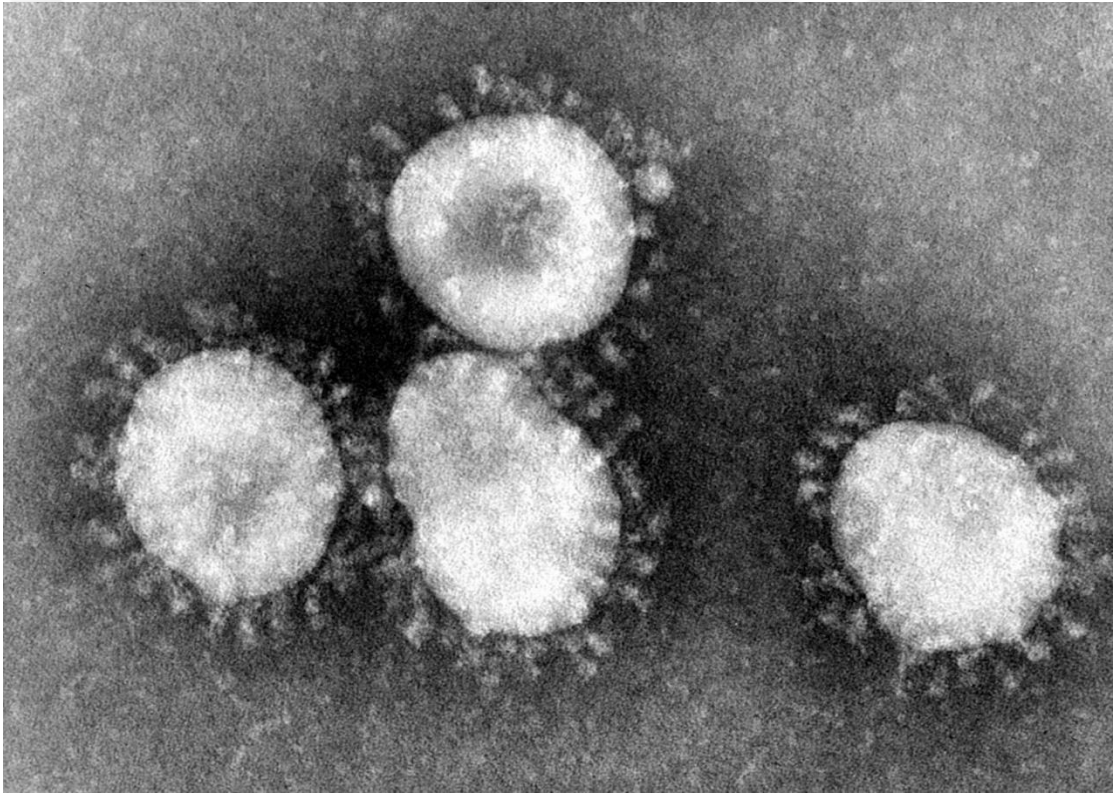
Koronavirüs, mikroskop altında ta şeklinde görünüme sahip olduğu için latince ta anlamına gelen “coronam” kelimesinden türetilen “coronavirus” olarak adlandırılmıştır. Son olarak Aralık 2019’da başlayan pandemiden koronavirüsler sorumlu tutulmaktadır. Bu pandemiye neden olan hastalığın adı COVID-19 (Coronavirus Disease-2019), bu hastalığa neden olan koronavirüs ise SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) olarak adlandırılmaktadır.

2.1.1 Etiyoloji

İlk defa Tyrell ve Bynoe tarafından 1965 yılında soğuk algınlığı olan bir erkek çocuğun burun salgılarından bir insan koronavirüsü izole edilmiştir.⁶ Elektron mikroskobu altında (ta benzeri) bir güneş koronası ile morfolojik benzerlikleri nedeniyle virüs, koronavirüs olarak adlandırıldı. Bu görünüm, viral yüzey virüsünden yayılan spike (S) glikoproteininden kaynaklanmaktadır. S glikoproteini ve transmembran glikoproteini (M) iki ana zarf proteinidir. S glikoproteini, reseptöre bağlanan ve hücresel füzyondan sorumlu olan bir antijendir. M glikoproteinin ise zarf oluşumunda ve viryon oluşumunda rolü bulunmaktadır.^{7,8} Koronavirüsün pozitif tek iplikli ribonükleik asit (RNA) genomu, virüsler arasında bilinen en büyük genomik RNA’dır. Genomik RNA, temel fosfoprotein (N) tarafından kapsid ile ilişkilidir.^{9,10}

Koronavirslerin alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört alt ailesi vardır. Alfa ve beta koronavirüsleri memelilerden kaynaklanırken, gama ve delta koronavirüsleri domuzlarda ve kuşlarda tanımlanmıştır. Beta-koronavirslere yarasakoronavirs de denmektedir. Biyoinformatik analizi, SARS-CoV-2’nin RNA dizisinin bir yarasak-

koronavirüs olan RaTG13'e % 90'dan fazla benzer olduğunu göstermektedir. Beta-koronavirüslerin ciddi hastalığa neden olduğu, alfa-koronavirüslerin ise asemptomatik veya hafif semptomatik hastalığa neden olduğu bildirilmiştir.^{11,12} SARS-CoV-2, ciddi hastalık ve ölümlere neden olduğu bilinen beta-koronavirüslerin B soyu ile yakından ilişkilidir.¹³ SARS-CoV-2 proteinlerinin amino asit dizisini ve yapısını belirlemek ve ardından bunların konakçı hücrelerle etkileşimlerini tahmin etmek için tam virüs genomu dizilenmiştir. SARS-CoV-2 tek iplikçikli RNA genomu içerisinde 9860 amino asidi kodlayan 29.891 nükleotid içermektedir.¹⁴



Resim 1. Koronavirüsün elektron mikroskopi altında görüntüsü

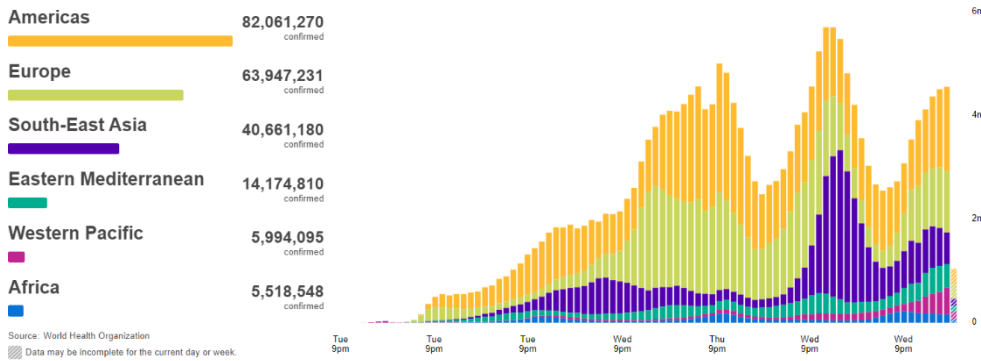
Son COVID-19 salgını, zoonotik bulaşma ve klinik özelliklerdeki bazı benzerlikler açısından Çin'deki SARS-CoV (2002-2003) ve Suudi Arabistan'daki MERS-CoV (2012) salgınları ile karşılaştırılabilir [20]. Bununla birlikte, beta-koronavirüs soylarının reseptör bağlama alanının (RBD) filogenetik analizi, SARS-CoV-2'nin yarasadan türetilen iki

SARS benzeri koronavirüse (bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21) % 88-89 benzerlik gösterdiği saptanmıştır. SARS-CoV ve MERS-CoV ile benzerliği ise sırasıyla % 50 ve % 79'dur.¹⁵ Bu koronavirüsler ile SARS-CoV-2 alt grubu arasında önemli genetik farklılıklar olmasına rağmen, Revers Transkriptaz-Polimeraz zincir reaksiyonunda (RT-PCR) çapraz reaksiyonlar meydana gelebilmektedir. Bu durum özellikle proteinlerin selektif olarak seçilmediği durumlarda meydana gelebilmektedir.^{16,17} Spike proteinin C-terminal alanında yer alan RBD, çoğunlukla konak hücre zarında bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'ye (ACE2) bağlanmaktadır. ACE-2 esas olarak akciğer ve gastrointestinal sistemin epitel hücrelerinde bulunmaktadır. Bu nedenle; akciğer, bağırsak, böbrek ve kan damarları dahil olmak üzere yüksek ACE-2 ekspresyon seviyelerine sahip dokularda ciddi enfeksiyon meydana gelebilmektedir.¹⁸ SARS-CoV-2-RBD'nin üç boyutlu yapısı, diğer beta-koronavirüslerdeki RBD gibi, bir çekirdek ve bir dış etki alanından oluşmaktadır. SARS-CoV-2'deki RBD'nin harici etki alanı ile SARS-CoV'deki benzerlik, SARS-CoV-2'nin konakçı hücreye girmek için ACE-2 bağlanmasını da kullandığını düşündürmektedir.¹⁸

2.1.2 Epidemiyoloji

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde etiyolojisi bilinmeyen akut solunum yetmezliği vakaları tespit edilmiştir¹⁹. Bu dört vakanın ortak özelliği Wuhan deniz ürünleri pazarı ile ilişkili olmalarıydı. Hastalığın primer yayılım yolu; insanların Wuhan deniz ürünleri pazarında virüs ile direkt temas etmesidir.¹⁹ Sonrasında ise COVID-19 enfeksiyonu bulaşan bu bireylerin hastaları başka insanlara bulaştırması ile hastalığın sekonder yayılımını başlamıştır.¹⁹⁻²⁵ Böylelikle enfeksiyon Wuhan dışındaki şehirlere ve yerleşim yerlerine yayılmıştır. Yaban hayatına maruz kalma öyküsü bulunmayan insanlarda ve sağlık çalışanlarında COVID-19 enfeksiyonu görülmesi hastalığın yayılım yolunun anlaşılmasında etkili olmuştur. İlk olarak enfeksiyonun tespit edildiği insanların hepsi bir şekilde Wuhan şehri ile ilişkili insanlardır.²⁶ Salgının üçüncü aşaması ise Wuhan şehrinin karantinaya alınmasından önce Çin yeni yılı nedeniyle Wuhan şehrinde yaklaşık 5 milyon insanın Çin geneline yayılmasıyla başlamıştır. Böylelikle salgın tüm Çin geneline ve diğer ülkelere yayılmaya başlamıştır. Çin dışındaki ilk vaka 13 Ocak

2020’de Tayland’da görüldü ve bu ülkeye seyahat eden bir Wuhan sakiniinden bulaştığı bildirildi. 23 Ocak 2020 tarihine gelindiğinde toplam 29 il ve altı farklı ülkede toplam 846 onaylanmış vaka bildirilmiştir. Bu tarihten sonra 11 Mart 2020 tarihine kadar toplam 60.000’den fazla vaka bildirilmiş olup; bu tarihte DSÖ, vaka sayılarının katlanarak artması nedeniyle dünya genelinde pandemi ilan etmiştir²⁷.



Resim 2. 26 Ağustos 2021 tarihi itibariyle DSÖ’nün açıkladığı dünya geneli COVID-19 verileri¹

Ülkemizde ise ilk vaka 14 Mart 2021 tarihinde görülmüştür.² O tarihten sonra tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de vaka sayıları gün geçtikçe artmaktadır. Son olarak 26 Ağustos tarihi itibariyle toplam vaka sayısı 6 milyonun üstüne çıkmış olup ölümlü vaka sayısı ise 50.000’in üstüne çıkmıştır.²

TÜRKİYE HAFTALIK COVID-19 TABLOSU 07-13 AĞUSTOS 2021		TEST SAYISI	1.840.614
Hastalarda Zatürre Oranı %		YAKA SAYISI	169.116
4,4		HASTA SAYISI	8.413
Yatak Doluluk Oranı %		VEFAT SAYISI	884
55,8		İYİLEŞEN SAYISI	83.452
Erişkin Yoğun Bakım Doluluk Oranı %		ORTALAMA AĞIR HASTA SAYISI	1103
68,9		TOPLAM YAKA SAYISI	6.039.857
Ventilatör Doluluk Oranı %		TOPLAM VEFAT SAYISI	52.860
28,9			

Resim 3. 26 Ağustos itibariyle Sağlık Bakanlığı’nın açıkladığı COVID-19 Verileri

2.1.3 Patogenez

Akut COVID-19 enfeksiyonu; en sık görülen ateş, baş ağrısı, nefes darlığı, öksürük, kas ağrıları ve yorgunluk semptomlarıyla mevsimsel gribe çok benzemektedir.²⁸ Enfekte kişilerin çoğunda hastalığın şiddeti hafif ila orta düzeydedir ve semptomlar hastaneye yatırmaya gerek kalmadan evde yönetilebilmektedir. Nefes almada zorluk, göğüs ağrısı ve konuşma veya hareket kaybı gibi ciddi semptom ve bulguları olan hastaların acil tıbbi müdahaleye ihtiyacı vardır. Akut koşullarda görülen diğer bozukluklar arasında hemoptizi, ishal, nefes darlığı, akut kalp hasarı ve buzlu cam opasiteleri bulunmaktadır. Akciğerler, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun birincil hedef bölgesidir. Enfekte hastaların göğüs tomografisi genellikle SARS-CoV-2 pnömonisinin özelliği olarak bildirilen posterior ve periferik akciğerlerde bilateral buzlu cam opasite lezyonları göstermektedir.²⁹ COVID-19 hastalarından elde edilen akciğer, karaciğer ve kalp biyopsi örnekleri üzerinde yapılan patolojik çalışmalar, akciğerin tip II pnömositlerin hiperplazisi, alveolar epitel hücrelerinde hasar, alveoler epitel hücrelerinde hiyalin membran ve yaygın alveoler hasar oluşumu gibi patolojik değişikliklerle ana etkilenen doku olduğunu ortaya çıkarmıştır.²⁹ Trombotik mikroanjiyopati, küçük trombotik damarlar çevresinde CD4⁺ mononükleer hücre birikimleri ve belirgin kanama bu bireylerde en önemli ölüm nedenidir. Akciğerde aktive olan lokal megakaryositler, trombosit agregasyonu, fibrin birikimi ve pıhtı oluşumunun ana sorumlusudur.³⁰ Ayrıca alveollerdeki nötrofillerde viral RNA'nın bolluğu ve bazı dejenere nötrofillerin varlığı bu hücrelerde viral enfeksiyonu göstermektedir.¹⁹ Multifokal hepatik nekroz, hafif lenfositik infiltrasyon, sinüzoidal dilatasyon ve steatoz; orta ila şiddetli hastalığı olan COVID-19 hastalarının karaciğerinde gözlenen patolojik değişikliklerdir.³¹ Hafif miyokardiyal hipertrofik değişiklikler ve fokal fibrozis, hayatını kaybeden COVID-19 hastalarının kalp biyopsilerinde görülen doku değişiklikleridir.²⁹ Bu nedenle araştırmacılar, COVID-19 için etkili tedavinin yalnızca hedef olarak viral patojen ile sınırlı kalmaması gerektiğine, aynı zamanda virüsün mikroanjiyopatik ve trombotik etkilerinin de hastalık yönetiminde viral enfeksiyona karşı vücut immün yanıtının dikkate alınması gerektiğine inanmaktadır.^{32,33} Viral S proteini için ana reseptör olarak ACE-2, SARS-CoV-2'nin çok çeşitli insan hücrelerini yakalaması ve enfekte etmesi için giriş noktası sağlamaktadır. ACE-2; akciğerler, kan damarları, kalp, karaciğer, böbrekler ve gastrointestinal sistem

dahil olmak üzere birçok hücre ve doku türünde bulunmaktadır. Ayrıca akciğeri, burnu ve ağız kaplayan epitelde de bulunmaktadır.³⁴ Oksijenin karbondioksit ile değiş tokuş edildiği alveollerde bulunan önemli hücreler olan tip 2 pnömositlerde de oldukça bol miktarda bulunmaktadır.³⁵ Kan basıncını ve inflamasyonu düzenlemek, lokal ACE-2'nin ana işlevleridir. ACE-2 reseptörünün SARS-CoV-2 tarafından işgal edilmesi, normal işlevini yerine getirmesini ve anjiyotensin-I (Ang I) ve Ang II peptitlerini parçalamasını engellemektedir. Akciğer dokusunda yüksek bir ACE konsantrasyonu vardır. Böylece, ACE-2 eksikliğinde, Ang II'ye dönüştürülen daha fazla kullanılabilir Ang I nedeniyle ACE daha aktif olacaktır. Artan lokal Ang II seviyeleri, kan damarı duvarlarına zarar verir ve inflamasyon ve doku hasarına neden olmaktadır. Bu nedenle renin-anjiyotensin sisteminin COVID-19 patogeneğinde ciddi bir rolü olduğu iddia edilmektedir.³⁶ Dolayısıyla şiddetli COVID-19 hastalarında ana yıkıcı faktörün anormal ve lokal Ang II'nin yüksek aktivitesi olduğu iddia edilmektedir.

2.1.4 Klinik Bulgular

COVID-19, asemptomatik hastalardan septik şok ve çoklu organ disfonksiyonuna kadar uzanan geniş bir klinik spektrumla kendini göstermektedir.³⁷ COVID-19 belirtileri ciddiyetine göre sınıflandırılmaktadır.³⁷ Hastalık; hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak sınıflandırılabilir.³⁸ Hastaların en sık görülen semptomları ateş (% 98,6), yorgunluk (% 69,6), kuru öksürük ve ishaldir.³⁸

Hafif hastalık: Hafif hastalığı olan hastalar, üst solunum yolu viral enfeksiyonu semptomları ile başvurabilirler.³⁷ Bunlara kuru öksürük, hafif ateş, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı ve halsizlik dahildir. Ayrıca dispne gibi ciddi semptomların olmaması ile karakterizedir. COVID-19 vakalarının çoğunluğu (% 81) hafif şiddettedir.³⁷ Ayrıca, bu gibi durumlarda radyografi özellikleri de yoktur.³⁸ Hafif hastalığı olan hastalar hızla ciddi veya kritik vakalara dönüşebilir.

Orta hastalık: Bu hastalar; öksürük, nefes darlığı ve takipne gibi solunum semptom ve bulguları ile başvururlar.³⁷ Bununla birlikte, ciddi hastalık belirtileri ve semptomları mevcut değildir.

Şiddetli hastalık: Şiddetli hastalığı olan hastalar şiddetli pnömoni ile başvurur. Bu hastalar; akut respiratuar distres sendromu (ARDS), sepsis veya septik şok ile başvurabilmektedir.³⁷ Tanı klinik ve radyografik çalışmalar yardımıyla komplikasyonlar dışlanabilir. Hastaların belirti ve bulguları arasında; şiddetli dispne, takipne (solunum hızı > 30/dakika), solunum sıkıntısı, $SpO_2 \leq 93$, parsiyel arteriyel oksijen basıncının solunan havadaki fraksiyone oksijen basıncına oranını gösteren PaO_2/FiO_2 değerinin 300'ün altında olması ve/veya 24 ila 48 saat içinde % 50'den fazla akciğer infiltratları bulunur.³⁷ Hastalığın şiddetli formlarında bile ateş olmayabilir veya orta derecede olabilir.³⁷

Ek olarak, hastaların % 5'inde solunum yetmezliği, viral RNA yüksekliği, kalp hasarı, septik şok veya çoklu organ disfonksiyonu özellikleri olan kritik bir hastalık gelişebilmektedir.^{37,38} Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden (CDC) elde edilen veriler, kritik hastalar için vaka ölüm oranının % 49 olduğunu göstermektedir.³⁷ Önceden var olan komorbiditeleri olan hastalarda vaka ölüm oranı daha yüksektir. Bu komorbiditeler diyabet (% 7,3), solunum yolu hastalığı (% 6,5), kardiyovasküler hastalık (% 10,5), hipertansiyon (% 6) ve onkolojik komplikasyonları (% 5,6) içermektedir.³⁸ Komorbiditesi olmayan hastalarda vaka ölüm oranı daha düşüktür (% 0,9).³⁸

Tablo 1. Semptomlar³⁹

<i>Belirtiler</i>	<i>Chen. N. ve ark.⁴⁰</i>	<i>Liu. K. ve ark.⁴¹</i>	<i>Wang. D. ve ark.³⁸</i>	<i>Wu. J. ve ark.⁴²</i>	<i>Huang. J. ve ark.⁴³</i>	<i>Guan. W. ve ark.⁴⁴</i>
<i>Zaman</i>	Başvuru sırasında	Başvuru sırasında	Başvuru sırasında	Başvuru sırasında	Başvuru sırasında	Hastanede kaldığı süre boyunca
<i>Vaka sayısı (n)</i>	99	137	138	80	41	1099
<i>Ateş (Başvuru sırasında)</i>	-	-	-	-	-	% 88,7
	% 83	% 81,8	% 98,6	% 78,8	% 98	% 43,8
<i>Öksürük</i>	% 82	% 48,2	% 59,4	% 63,8	% 76	%% 67,8
<i>Halsizlik</i>	-	% 32,1	% 69,6	-	% 44	% 38,1
<i>Miyalji/Artralji</i>	% 11	-	% 34,8	% 22,5		% 14,9
<i>Balgam</i>	-	% 4,4	% 26,8	-	% 28	% 33,7
<i>Dispne</i>	% 31	% 19,0	% 31,2	% 37,6	% 55	% 18,7
<i>Nazal konjesyon/ Rinore</i>	% 4	-	-	% 6,1	-	% 4,8
<i>Baş ağrısı</i>	% 8	% 9,5	% 6,5	% 16,3	% 8	% 13,6
<i>Baş Dönmesi</i>	-	-	% 9,4	-		-
<i>Boğaz ağrısı</i>	% 5	-	% 17,4	% 13,8	-	% 13,9
<i>Titreme</i>	-	-	-	-	-	% 11,5
<i>Diyare</i>	% 2	% 8,0	% 10,1	% 1,3	% 3	% 3,8
<i>Bulantı</i>	% 1	-	% 10,1	% 1,3	-	% 5,0
<i>Kusma</i>		-	% 3,6			
<i>Hemoptizi</i>	-	% 5,1	-	-	% 5	% 0,9
<i>Karın ağrısı</i>	-	-	% 2,2	-	-	-
<i>Anoreksi</i>	-	-	% 39,9	-	-	-
<i>Göğüs ağrısı</i>	% 2	-	-	% 3,8	-	-
<i>Konfüzyon</i>	% 9	-	-	-	-	-
<i>Konjonktival konjesyon</i>	-	-	-	-	-	% 0,8
<i>Çarpıntı</i>	-	% 7,3	-	-	-	-

2.1.4.1 Akut Respiratuvar Distres Sendromu

Akut respiratuvar distres sendromunun (ARDS) gelişimi, yeni başlayan veya kötüleşen solunum yetmezliğini göstermektedir. Bilinen klinik belirtilerin başlamasından sonraki bir hafta içinde bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır. PaO_2/FiO_2 değerleri, değişen derecelerde hipoksi temelinde ARDS'yi ayırt etmek için kullanılmaktadır. $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg, şiddetli ARDS'nin göstergesidir.³⁷ Hastalarda, 100 mmHg ile 200 mmHg arasındaki PaO_2/FiO_2 değerleri orta düzeyde ARDS için tanısaldır.³⁷ Bu hastalarda, 200 mmHg ile 300 mmHg arasındaki PaO_2/FiO_2 değerleri hafif ARDS tanısını desteklemektedir.³⁷ Başvuru sırasındaki AST (aspartat transaminaz) ve ALT (alanin transaminaz) seviyeleri, ARDS'deki klinik bozulma ile ilişkilidir. Bu nedenle, başvuru sırasındaki daha yüksek seviyeler, ARDS'de hızlı klinik bozulmaya neden olur.

Tanıyı desteklemek için klinik ve ventilasyon kriterlerine ek olarak akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve akciğer ultrasonu gibi göğüs görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. BT taramasında en sık görülen bulgular buzlu cam dansitesi (% 86), konsolidasyon (% 29), kaldırım taşı görünümü (% 19), bilateral patern (% 76) ve periferik hastalık paternidir (% 33).⁴⁵ Akciğer grafisinin, ince opasiteleri saptamak için daha düşük bir duyarlılığa (% 59) sahip olduğu belirtilmektedir. Bir BT taraması; mediastinal lenfadenopati, nodüller, kistik değişiklikler ve plevral efüzyonu daha yüksek duyarlılık ile saptayabilir.

2.1.4.2 Sepsis ve Septik Şok

COVID-19 ve sepsisli hastalar, en kritik hasta grubu olarak kabul edilmektedir. Eşlik eden çoklu organ disfonksiyonu, enfeksiyona düzensiz konak yanıtının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Organ disfonksiyonu belirtileri arasında şiddetli nefes darlığı, düşük oksijen satürasyonu, azalmış idrar çıkışı, taşikardi, hipotansiyon, soğuk ekstremiteler, ciltte beneklenme ve değişmiş mental durum yer almaktadır.³⁷ Diğer homeostatik düzensizliklerin laboratuvar bulguları arasında asidoz, yüksek laktat, hiperbilirubinemi, trombositopeni ve koagülopati bulunmaktadır.³⁷ Septik şoklu hastalar

hacim replasmanına rağmen sürekli hipotansiftir. Ayrıca >2 mmol/L'lik bir eşlik eden serum laktat düzeyine de sahip olabilirler.

2.1.5 Bulaşıcılık ve Korunma

Rhinolophus affinis yarasası, BatCoV-RaTG13 genomu ile SARS-CoV-2'nin % 96,2 genom benzerliği nedeniyle Rhinolophus affinis yarasasının SARS-CoV-2'nin doğal konağı olduğu düşünülmektedir⁴⁶. Kanıtlar, SARS-CoV ve MERS-CoV'un bir hayvandan insana bulaşmasının, SARS-CoV için palmiye misk kedileri ve MERS-CoV için develer gibi bir ara konakçıya ihtiyaç duyduğunu göstermektedir. Birçok araştırmacı, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 arasındaki benzerlikler nedeniyle, SARS-CoV-2'yi insanlara iletmek için muhtemelen başka bir hayvanın ara konakçı olarak gerekli olduğuna inanmaktadır. Bu nedenle ara SARS-CoV-2 konakçısını bulmak, türler arası bulaşmayı önlemek için hayati önem taşımaktadır. Bu bağlamda, panolunlar SARS-CoV-2 için ara konak olarak önerilmiştir, ancak bu varsayım henüz kanıtlanmamıştır^{47,48}. SARS-CoV-2'nin bireyler arasında insandan insana bulaşma yolu, hapşırma veya öksürme yoluyla çevreye salınan kontamine damlacıkların doğrudan solunmasını veya ağız, burun ve göz mukozası yoluyla temas etmesiyle olmaktadır⁴⁹. Hastalığın yayılmasından korunmak için 1,5 metrelik bir mesafeye vurgu yapılırsa da bu mesafe yeterli değildir. Çapı $<5\mu\text{m}$ olan damlacıklardaki virüsler havada uzun süre kalabilmekte ve 1 metreden daha uzak mesafelerde başkalarına bulaşabilmektedir⁵⁰. Diş prosedürleri; yüz yüze iletişim, tükürük, kan ve diğer vücut sıvıları ile kontaminasyonun yanı sıra keskin aletlerin kullanımı nedeniyle yüksek riskli bir bulaşma yoludur⁵¹. Bulaşma, enfekte kişinin etrafındaki yakın çevredeki nesneler ve kişisel eşyalar yoluyla da gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle COVID-19, enfekte kişilerle doğrudan temas yoluyla veya dolaylı olarak, enfekte bir kişinin kontamine ettiği yüzeyler veya nesneler aracılığıyla bulaşabilmektedir⁵². Pozitif COVID-19 hastaları; yatak odalarını, tuvaletlerini ve banyolarını yoğun bir şekilde kirletmektedir; bu nedenle yaşam ortamlarının, yüksek temaslı yüzeylerin, küvet ve klozetlerin günlük olarak dezenfekte edilmesi şarttır. Yüzme havuzları, nehirler, göller ve göletler gibi su yerleri de pozitif COVID-19 hastaları tarafından kontaminasyona maruz kalabilecek yerlerdir. SARS-CoV-2'nin havuzlarda, nehirlerde, göllerde su yoluyla

yayıldığına dair bir kanıt yoktur⁵³ ancak bu bölgelerin tamamen % 100 güvenli olduğu söylenememektedir. Bağırsak enfeksiyonu ve dışkıda SARS-CoV-2 varlığı bildirilmiştir, ancak SARS-CoV-2'nin fekal-oral bulaşması için yeterli kanıt yoktur. Birçok çalışma, normal laboratuvar ve göğüs BT bulguları olan asemptomatik viral taşıyıcıların varlığını göstermiştir^{54,55}. Asemptomatik taşıyıcılar SARS-CoV-2'yi başka insanlara bulaştırabilmektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2'nin yayılmasını önlemek ve kontrol altına almak için etkili bir müdahaleye ihtiyaç vardır.

2.1.6 Laboratuvar Bulguları

COVID-19 hastaları için istenen ana rutin testler arasında tam kan sayımı (CBC), pıhtılaşma ve fibrinoliz basamaklarını (PT, aPTT ve D-dimerler) araştıran testler ve inflamasyonla ilgili parametreler (ESR, CRP, ferritin ve prokalsitonin) yer almaktadır. Virüsün; kalp, karaciğer ve böbrekler gibi birçok hayati organı ciddi şekilde etkileme potansiyeli nedeniyle, biyokimyasal faktörlerin analiz edilmesi, klinisyenlerin bu organların fonksiyonel aktivitelerini değerlendirmeleri için uygun bir yoldur.⁵⁶

2.1.6.1 Tam Kan Sayımı

COVID-19 hastalarının başvuru anından tam kan sayımı değerleri incelendiğinde, lenfopeni çoğu hastada belirgin bir bulgu iken, bazı çalışmalarda nötrofil sayısında artış bildirilmiştir. Özellikle, toplam lökosit sayısı hastalar arasında farklılık göstermektedir ve bu da lenfopeni veya nötrofilin baskınlığının hastadan hastaya değişken olduğunun bir göstergesidir. Tüm bulgular birlikte ele alındığında, hafif trombositopeninin eşlik ettiği azalmış lenfositler, COVID-19 hastalarının tam kan sayımında dikkat çeken en yaygın anormal bulgular arasındadır.⁵⁷

Lenfosit sayısı, ciddi hastalığı olan ve olmayan COVID-19 hastalarını doğrudan ayırt etmek için önemli bir parametredir.^{56,58} Ölümlü COVID-19 vakalarının daha fazla lenfopeni yaşadığı göz önüne alındığında, lenfosit sayısının COVID-19'da hastalık

şiddetini öngörebilen hızlı ve yaygın olarak bulunan bir laboratuvar parametresi olduğunu varsaymak mantıklıdır.^{58,59} Yapılan çalışmalarda hastalık şiddetinin yüksek olduğu gruplarda lenfosit sayısı düşüken lökosit ve nötrofil sayısının daha yüksek olduğu saptanmıştır.^{25,43,60} Bu çalışmaların sonuçlarına göre yüksek nötrofil/lenfosit oranının (NLR) COVID-19 prognozunu öngörebileceğini düşünülmektedir.⁶¹ Yakın zamanda yapılan bir meta analiz de, artan NLR düzeyinin SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda kötü bir prognoz önerebileceğini göstermiştir.⁶² Ayrıca, düşük trombosit sayısının artan ciddi hastalık ve ölüm riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, trombositopenik COVID-19 hastalarının hastaneye yatış sırasında daha yüksek olumsuz sonuç riski olan hastalık yaşayacaklarını öne sürmüşlerdir.⁶³ Kötü prognozu öngörme açısından trombosit sayısı için sınır değeri olarak $150 \times 10^9/L$ önerilmektedir.

2.1.6.2 Pıhtılaşma Fonksiyonu

Başvuru anında, bazı COVID-19 hastalarında uzamış aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile birlikte protrombin zamanının (PT) arttığı da bildirilmiştir. Bu anormalliklere ek olarak, yükselmiş D-dimerler, koagülopati oluşumunu daha da desteklemekte ve hastalığın ilerlemesinin önemli bir göstergesi durumuna gelmektedir.

Artan PT ve D-dimer değerleri daha kötü bir prognozün göstergesi olabileceğinden, laboratuvar testlerinin prognostik önemi yalnızca CBC incelemeleriyle sınırlı değildir.^{43,64} Yapılan çalışmalarda hayatını kaybeden hastaların % 70'inden fazlasında yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) ortaya çıktığı gözlenmiştir. Son meta-analizimizin sonuçları, ortalama PT ve aPTT'nin ağır vakalarda daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmasına rağmen, ortalama değerlerin şiddetli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olmadığı tespit edilmiştir. Öte yandan, şiddetli hastalarda D-dimerlerin ortalama değeri, şiddetli olmayan vakalardan önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. D-dimerin yükselmesinin, hastalığın olumsuz bir klinik tabloya doğru ilerlemesini yansıttığı vurgulanmaktadır.⁶⁵ Tespit edilen sonuçlara dayanarak, kötü prognozu tahmin etmek için D-dimerin eşik seviyesi $0,4 \mu g/mL$ olarak saptanmıştır. Yüksek prokalsitonin ve CRP seviyeleri ile birlikte artan D-dimer

seviyelerinin, klinisyenlerin şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19 vakalarını etkili bir şekilde ayırt etmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir.⁶⁶ Birlikte ele alındığında, değişen prokalsitonin ve CRP düzeylerinin takibi ile birlikte PT ve D-dimer değerlerinin analizi, hastalık prognozunu tahmin etmek için basit ve hızlı bir yöntem sağlayabilir.

2.1.6.3 Biyokimyasal Parametreler

Başvuru sırasında; artan laktat dehidrojenaz (LDH), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve toplam bilirubin seviyeleri ve azalmış albümin seviyeleri, COVID-19 hastalarında en yaygın anormal laboratuvar bulguları arasındadır. Yüksek kreatin kinaz (CK) ve yüksek kreatinin (Cr) seviyeleri de başvuru sırasında tespit edilen bulgulardandır. LDH'nin akciğer hasarının önemli bir belirteci olması ve SARS-CoV-2 atağının birincil bölgesinin alt solunum yolu olması nedeniyle çoğu COVID-19 vakasında LDH seviyeleri yükselmektedir.^{43,67-69} Akciğer dışı organların hasarlanmasına bağlı olarak ciddi hastalığın ortaya çıkması, böbrek ve karaciğer ile ilgili biyokimyasal parametrelerin anormal değerlerini de tetikleyebilir. COVID-19 hastalarında ALT ve AST düzeylerinin sırasıyla vakaların % 21,3 ve % 22,2'sinde yükseldiği gösterilmiştir.⁴⁴ Yakın zamanda yapılan bir çalışmanın sonuçları ayrıca COVID-19 hastalarının % 2-11'inde karaciğer komorbiditeleri olduğunu ve % 14-53'ünde anormal ALT ve AST seviyeleri olduğunu ortaya koymuştur.⁷⁰

Hematolojik ve inflamatuvar parametrelerle tutarlı olarak, bazı çalışmalar COVID-19 şiddetini tahmin etmek için yaygın olarak bulunan laboratuvar değerlerini prognostik faktör olarak kullanmayı önermektedir. Son yapılan meta-analiz çalışmalarından birinin sonuçları, şiddetli COVID-19 vakalarının şiddetli olmayan hastalara kıyasla daha yüksek ALT, AST ve toplam bilirubin değerleri göstermesine rağmen, albümin değerinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu ortaya koymuştur.⁵⁷ LDH'nin kötü prognozu öngörmesi için sınır değer olarak 280 U/L önerilmektedir.⁵⁷ Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında hastaneye yatış sırasında LDH ve CK'deki düşüş ile viral mRNA eliminasyonu arasında doğrudan bir korelasyon bulunmuştur, bu da LDH veya CK düzeylerindeki düşüşün muhtemelen COVID-19 hastalarının seyrine olumlu bir yanıt

öngördüğünü öne sürmektedir.⁶⁰ Ayrıca, albüminin progresyon grubunda bir iyileşme grubuna göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu bildirilmiştir.⁷¹ Geniş bir kohort çalışmada ağır hastalığı olan hastalarda, ağır olmayan hastalara göre daha yüksek derecede anormal karaciğer aminotransferaz seviyeleri bildirilmiştir.⁴⁴ COVID-19'un karaciğer hasarına ilişkin bir çalışmada hastaların % 14-53'ünde hastalık progresyonu sırasında ALT ve AST düzeylerinin arttığı bildirilmiştir.⁷⁰

2.1.6.4 Serum Enfeksiyon Parametreleri

Enflamasyonla ilgili parametrelerin akut fazlarda oldukça yükseldiği pandemiden önce bilinen bir bulgudur. COVID-19 hastalarının serumlarında eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeylerinin farklı değerlerde de olsa arttığı bu kuralın istisnası değildir. CRP'nin tanısal değeri prokalsitoninden daha üstün olmakla birlikte, hastalığın prognozunu tahmin etmek için potansiyel bir belirteç olabilir. COVID-19 hastalarında ferritin seviyelerinin yükseldiği ve CRP azaldıkça ferritin seviyelerinin düştüğünü, ancak CRP normale döndükten 5 gün sonra bile ferritin düzeylerinin referans aralığının üstünde olduğu gösterilmiştir.⁷² COVID-19 geçiren hemodiyaliz hastalarında viral enfeksiyon sonrası ferritin ortalama % 275 artış gösterdiğini ortaya koyulmuştur. Çoğu hastada ferritin düzeylerinin hastalık boyunca yüksek olarak sabit kaldığını veya yavaş yavaş düştüğünü gösterilmiştir.⁷³

COVID-19 mortalitesinin klinik belirleyicilerini araştıran yakın tarihli bir çalışmada COVID-19 mortalitesinin virüsle aktive olan sitokin fırtına sendromundan kaynaklanabileceğini öne sürülmüştür. Daha yüksek CRP seviyeleri , IL-6 ve serum ferritin değerleri ile tahmin edilebileceğini öne sürmüşlerdir.⁵⁸ COVID-19'da IL-6 serum seviyelerinin yakın tarihli bir meta-analizinde komplike COVID-19 hastalarında ortalama IL-6 konsantrasyonlarının komplike olmayan hastalığı olanlara kıyasla 2,9 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur.⁷⁴ Başka bir çalışmada ise IL-6 ve serum ferritin seviyeleri, klinik seyir boyunca hayatta kalanlara kıyasla hayatını kaybedenlerde yükselmiş ve hastalık kötüleştikçe yükselmiştir.⁶⁹ Ferritin pozitif bir akut faz reaktanı olmasına ve bu hücre içi proteinin serum seviyesi inflamasyon sırasında artmasına rağmen, ölmekte olan

hücreler de ferritin salgılayabilir. Bu nedenle, ciddi şekilde etkilenen COVID-19 hastalarında daha yüksek serum ferritin düzeylerinin daha büyük ölçüde organ hasarına işaret edebileceğini varsaymak mantıklıdır.

2.1.6.5 Serum Elektrolit Düzeyleri

Sodyum: Ekstrasellüler sıvının temel katyonudur. En önemli görevleri; kan basıncının düzenlenmesi ve hücrel hemostazın sağlanmasıdır. Osmotik değerinin yüksekliğinden dolayı ekstrasellüler sıvı volümünün devam ettirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Ek olarak, sinir ve kas hücrelerinin uyarılmasında ve hücre zarından maddelerin taşınmasında önemli rollere sahiptir.

Sodyum büyük oranda böbreklerin proksimal tübüllerinden geri emilirken, geri kalan sodyum ise Henle'nin çıkan kısmı ile distal ve toplayıcı tübüllerden geri emilmektedir.⁷⁵ Emilim aktif olarak gerçekleşir ve Aldosteron, sodyum emilimini düzenleyen temel hormondur. Aldosteron, distal ve toplayıcı kanallardaki Na-K ATPaz'ı uyararak ve sodyum geri emilimini sağlayan ENaC (Epitelyal Sodyum kanalları) sayısını artırarak sodyum geri emilimini sağlamaktadır. Bu emilimde etkili olan temel durumlar ise plazma osmolaritesi ve vücut sodyum konsantrasyonudur. Sodyum geri emilimini azaltarak emilimi düzenleyen bir diğer hormon ise Atrial Natriüretik Peptid'dir.

Genel popülasyonda elektrolit bozuklukları incelendiğinde, en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğu sodyum ile alakalı olanlardır ve bunlar arasında en sık hiponatremi görülmektedir. Hiponatremi vücut sodyum değerinin 135 meq/L'nin altında olması olarak tanımlanmaktadır ve üç ana başlığa ayrılabilir: hipovolemik hiponatremi, övolemik hiponatremi ve hipervolemik hiponatremi. Hipovolemik hiponatremi nedenlerinin arasında diüretik kullanımı, nefropatiler, ishal, kusma gibi sebepler yer alır. Övolemik hiponatreminin önemli nedenleri arasında ise hipotiroidi ve Uygunsuz ADH sendromu (UADHS) yer almaktadır. Hipervolemik hiponatremi sebeplerinin birkaçı ise siroz, konjestif kalp yetmezliği gibi hastalıklardır.

Hiponatreminin en sık görülen nedeni UADHS olarak karşımıza çıkmaktadır. UADHS'de, fazla miktarda salınan ADH sonucu vücutta su tutulumu artmakta ve sodyum

rölatif olarak düşmektedir. Karşılaşılan bulgular hiponatremi ve hipoosmolariteye bağlı oluşmaktadır ve en çok nörolojik bulgular karşımıza çıkmaktadır. UADHS nedenleri arasında; intrakraniyal hadiseler (inme, kanama, travma vs.), maligniteler, ilaç etkileri, pituiter operasyonlar, pulmoner hastalıklar (özellikle pnömoniler), HIV enfeksiyonu gibi birçok neden sayılabilmektedir. Hiponatremi; laboratuvar değerlerine göre hafif hiponatremi (130-135 meq/dL), orta hiponatremi (125-130 meq/dL) ve ağır hiponatremi (<125 meq/dL) olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır.

Hipernatremi ise serum sodyum seviyesinin 145 meq/dL'nin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Nedenleri arasında; Cushing hastalığı, konjenital adrenal hiperplazi, hastaya hipertonic sodyum verilmesi, dehidratasyon sayılabilir. Klinik, daha çok nörolojik semptomlarla kendini belli etmektedir ve tedavi altına yatan nedene uygun yapılmalıdır.

Pnömonili hastaların yaklaşık % 35'inde hiponatremi tanımlanmıştır.⁷⁶ Pnömonili hastalarda hiponatreminin varlığı, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır ve bu hastaların prognozunu iyileştirmek için erken tanı ve uygun tedavi yönetimine ihtiyaç duyulmaktadır.⁷⁶ Yapılan bir çalışmada, toplum kökenli pnömonisi olan ve hastaneye yatırılan hastaların % 27,9'unda hiponatremi bulunduğu tespit edilmiş ve hiponatremisi olan pnömonili hastalarda kalp hızı, beyaz küre sayısı ile hastane yatışı süresi ve mortalitenin daha fazla olduğu gözlenmiştir.⁷⁷

COVID-19 hastalarında da elektrolit dengesinin en sık görülen bozukluğu, çoğunlukla UADHS'ye bağlı olan hiponatremidir.⁷⁸ SARS-CoV-2 ile enfekte olan ve pnömonik tutulumu olan hastaların serumundaki sodyum değeri, pnömonisi olmayan hastalara oranla daha düşüktür.⁷⁹ Ek olarak COVID-19'da gelişen böbrek hasarı da elektrolit bozukluklarına zemin hazırlamaktadır. COVID-19 dahil birçok bulaşıcı viral veya bakteriyel hastalıkta; hemodinamik bozukluklar veya oluşan uygunsuz bağışıklık yanıtı böbrek hasarına neden olabilmektedir.⁸⁰ Proksimal tübüllerde ve podositlerde viral partiküllerin varlığını gösteren bazı çalışmalara göre böbrek hücrelerinin enfeksiyondan doğrudan etkilenmesi de mümkündür.⁸⁰ Böbrek hücreleri, ACE-2 gibi virüslerin bağlandığı reseptörleri ve enzimleri eksprese etmektedir.^{80,81} Bu enzimin akciğerlerde, kalpte ve bağırsaklarda da bulunması, bu organların COVID-19'daki hasarını açıklamaktadır.⁸⁰ COVID-19'daki böbrek yetmezliğini açıklayabilecek bir başka

patofizyolojik mekanizma, inflamatuvar sitokin kaynaklı bozulmalardır. Sitokin kaskadının; akut böbrek hasarı, tübüler nekroz, böbrek proksimal tübülünün işlev bozukluğu, glomerülopati ve elektrolit anormallikleri gibi bir dizi renal patolojik değişikliğe de neden olabileceği bilinmektedir.⁸⁰⁻⁸³

ACE-2'lerin böbreklerde ekspresyonu akciğerlerden daha yüksektir ve böbrekler de SARS-CoV-2 için güçlü bir hedeftir. Sodyum eksikliği olan bireylerde sodyum alımındaki artışların, fizyolojik olarak ACE-2'lerde downregülasyona neden olduğu ve ACE-2'lerin azalmasıyla koronavirüsün hücrelere girişinin de azaldığı bildirilmiştir. Bundan dolayı sodyum eksikliği, şiddetli ve virülan COVID-19 enfeksiyonu geliştirme riskini artırabilmektedir.^{84,85}

COVID-19 hastalarında ARDS'den sonra en yaygın ölüm nedeni olan, sitokin salınımında artış ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize inflamatuvar sendromun şiddetlenmesinde de hiponatreminin rolü olabilir.⁷⁸ Çünkü, hiponatreminin patogenezinde monositler ve makrofajlar tarafından salınan IL-6 önemli rol oynamaktadır. IL-6; vazopressinin ozmotik olmayan salınımını ve ikincil elektrolit bozukluklarını indüklemektedir.⁸⁶ IL-6'nın ayrıca COVID-19'un patofizyolojisinde yer aldığı gösterilmiştir.^{78,87,88} IL-6'nın, Na⁺ ile ters korele olduğu ve doğrudan PaO₂/FiO₂ oranı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. IL-6 düzeyi yüksek olan hastalarda Na⁺ ve PaO₂/FiO₂ oranları anlamlı olarak daha düşüktür.⁷⁸

Şu anda COVID-19 teşhisi konan hastalarda hiponatreminin tedavisine yönelik klinik kılavuzlar bulunmamaktadır. Bu elektrolit bozukluğunun terapötik yaklaşımı, bir yandan altta yatan etiyolojiye, diğer yandan hastanın volüm durumuna ve komorbiditelerine bağlıdır. Hiponatremi saptanan COVID-19 hastalarında, hiponatreminin tanısını ve etiyolojisini belirlemek için dikkatli bir anamnez ve fizik muayene gereklidir; serum sodyum düzeyi, idrar sodyum düzeyi, serum ozmolalitesi, idrar ozmolalitesi, tiroid fonksiyon testleri ve serum kortizol seviyesinin belirlenmesi için uygun laboratuvar testleri yapılmalıdır ve bu hastaların tedavisi COVID-19 olmayan hiponatremik hastaların tedavisi ile aynı şekilde yapılmalıdır.⁸⁹

Potasyum: Hücre içi sıvının temel katyonudur. Vücut potasyumunun % 98'i hücre içinde yer almaktadır. Sıvı dengesinin düzenlenmesinde, kas kasılmasında ve sinirsel sinyal iletiminin sağlanmasında görev almaktadır.

Potasyum büyük oranda proksimal tübüllerden geri emilirken kalan miktarı Henle çıkan kolu ile distal tübüllerden emilmektedir.⁷⁵ Ek olarak distal tübüllerden sekrete edilebilmektedir. Tübüllerden hem emilen hem de sekrete edilen tek iyon potasyumdur ve bu sekresyon aldosteron bağımlıdır.

Vücutta normal potasyum değeri 3,5-5 meq/L'dir. Potasyumun 3,5 meq/L'nin altında düştüğü durumlar hipokalemi olarak adlandırılmaktadır ve hipokalemi nedenleri arasında; diüretik kullanımı, renal tübüler asidozlar, gastrointestinal kayıplar (ishal, kusma gibi), bazı antibiyotiklerin kullanımı ve bazı sendromlar (Bartter sendromu gibi) sayılabilmektedir.

Hipokaleminin kas güçsüzlüğüne, paresteziye, susuzluğa, kas kramplarına neden olduğu bilinmektedir, ancak hipokalemi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durum olması nedeniyle herhangi bir hastalığın önemli bir komplikasyonudur.⁹⁰

SARS-CoV-2 spike proteini, pulmoner tip 2 alveolar hücrelerinin yüzeyindeki ACE-2 reseptörü ile etkileşime girmekte ve böylelikle virüs, konakçı hücrelere girmektedir.^{91,92} ACE-2, renin anjiyotensin sisteminin (RAS) düzenlemesi için oldukça önemlidir. RAS yolu bileşenleri vücuttaki çoğu organ ve dokuda birlikte bulunmaktadır ve RAS yolu hem parakrin hem de otokrin yol ile iletişim kurmaktadır. ACE-2, anjiyotensin-II'yi, anjiyotensin-(1-7)'ye dönüştürmektedir. Bu sayede vazodilatasyon yaparak, renal sodyum ve su atılımını artırarak kan basıncını düşürmektedir ve ayrıca nitrik oksit üreterek inflamasyonu azaltmaktadır.⁹³ Bu arada ACE, anjiyotensin-I'i, ACE-2'nin aracılık ettiği durumlara doğrudan zıt etkileri olan anjiyotensin-II'ye dönüştürmektedir. Anjiyotensin-II, vazokonstriksiyon ve renal sodyum ve su geri emilimini indükleyerek kan basıncını artırmak için anjiyotensin-I reseptörüne (AT1R) etki etmektedir. Bu durum aynı zamanda inflamasyonu ve fibrozisi destekleyen oksidatif stres yaratmaktadır. Bu iki karşıt yol arasındaki denge, ağırlıklı olarak kalp ve böbreklerde olmak üzere potansiyel doku hasarını belirlemektedir.^{91,92} ACE-2 reseptörünün SARS-CoV virüsü tarafından konak hücre girişi için kullanıldığı zaten bilinmekteydi ancak SARS-CoV-2'nin bu reseptöre olan afinitesi 10-20 kat daha yüksektir.⁹³ Konak hücre girişi sırasında, ACE-2 ekspresyonunu baskıladığı düşünülen transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) tarafından ACE2'nin proteolitik bölünmesi meydana gelmektedir. Bu teoriye göre, anjiyotensin-(1-7) oluşumunda bir azalma

meydana gelmekte, anjiyotensin-II seviyeleri artmakta ve oksidatif stres aracılı doku hasarına ve hipertansiyon görülmektedir.^{91,92} Akciğer parankim hasarına neden olan bu mekanizma, SARS-CoV virüsü enjekte edilmiş farelerde zaten gösterilmiştir.⁹⁴ Bu nedenle, RAS yolunun aktive edilmesinin, daha şiddetli COVID-19 hastalığına yol açan bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.

Yukarıda sayılan nedenlerle hipokalemiye neden olan RAS aktivasyonu teorisi popülerdir, ancak hiperaldosteronizmin her zaman hipokalemiye neden olmadığı kabul edilmektedir. Bu durum, 'böbrek potasyum geçişi' mekanizması ile açıklanmaktadır. Örneğin aldosteron, dolaşım hacminin düşük olduğu durumlarda potasyum dengesini önemli ölçüde değiştirmeden sodyum yeniden emilimini arttırmaktadır, ancak aynı zamanda sodyum dengesini etkilemeden yüksek potasyum durumlarında serum potasyum atılımını da artırmaktadır. Bu paradoks etkinin tümü, distal kıvrımlı tübülde sodyum klorür ko-transportörü (NCC) tarafından üretilen aldosterona duyarlı distal nefronlara sodyum verilmesine bağlıdır. Bu yolağın aktivasyonu, NCC'nin fosforilasyonu ile gerçekleşmektedir.^{95,96} Aldosterona yanıt olarak serum potasyumu <2,5 mEq/L olduğu zaman NCC maksimum fosforile edilirken potasyum düzeyi >5,2 mEq/L olduğu zaman ise NCC minimum fosforile edilmektedir.⁹⁷ Dolaşım hacminin azaldığı durumlarda, aşırı aldosteronun etkileri nedeniyle epitelyal sodyum kanalı aktivitesi artmaktadır. Bunun potasyum üzerinde bir etki yaratıp yaratmaması, tüm distal nefronun bütünleşmiş aktivitesine bağlıdır. Düşük dolaşım hacmi durumunda, distal tübüldeki NCC açılmakta ve bu da distal tübüldeki sodyum ve klorürün yeniden emiliminin artmasına ve proksimal tübülde sodyum yeniden emiliminin yanı sıra böbrekten sodyum yeniden emiliminde net bir artışa neden olmaktadır. Sonuç olarak, aldosterona duyarlı distal nefrona (toplama kanalı) sodyum iletimi azalmakta, bu da epitelyal sodyum kanalının etkilerini dengelemekte ve bu nedenle potasyum atılımı değişmemektedir. Bu durum, hipokalemi olmaksızın bir hiperaldosteronizm durumuyla sonuçlanmaktadır.⁹⁷ Bu nedenlerden dolayı COVID-19 hastalarında hipokaleminin bu kadar sık gözlenmesinin nedeninin tek başına RAS aktivasyonu veya hiperaldosteronizm olmaması mümkündür. Sonuç olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonunda hipokaleminin etiyojisi hakkında sonuçlara varmak için ilaçların/diüretik kullanımının etkisi ve RAS yolunun bileşenlerinin ölçümünü içeren daha ileri çalışmalar gereklidir, ancak hipokalemi bu hastalarda açıkça klinik bir risktir ve mutlaka takip edilmelidir. Yeterli miktarda plazma K⁺ ile miyokard yetmezliği

önlenebilir ve hastalık şiddeti azaltılabilir. Ek olarak hipokaleminin diğer komplikasyonlarının da önüne geçilebilir.

Potasyumun 5 mEq/L'nin üstüne çıktığı durumlara ise hiperkalemi adı verilmektedir ve hiperkalemi nedenleri arasında böbrek yetmezlikleri, tip 2 ve 4 renal tübüler asidozlar, iyatrojenik sebepler sayılabilmektedir. SARS-CoV-2 geçiren hastalarda ilerleyen dönemlerde çoklu organ yetmezliğine bağlı olarak böbrek yetmezliği gelişebilmekte ve hiperkalemi gözlemlenmektedir.

Kalsiyum: İnsan vücudunda; kalsiyum kompleksi, proteine bağımlı ve iyonize olarak üç farklı forma bulunmaktadır. Vücut total kalsiyumunun normal değeri 8,9-10,3 mg/dL'dir. Kalsiyumun vücutta kemik ve dişlerin mineralizasyonu, kas fonksiyonlarının düzenlenmesi (kasılma ve gevşemesinde), kan pıhtılaşması ile kalp kaslarının kasılmasında önemli rolleri vardır. Kalsiyum büyük oranda proksimal tübülden ve geri kalanı henle çıkan kısmından emilmektedir.⁷⁵ Emilimini parathormon ve tiyazid diüretikler artırmaktadır.

Kalsiyumun <8,5 mg/dL'nin altına düştüğü durumlara hipokalsemi denmektedir. Hipokalseminin önemli nedenleri arasında; D vitamini eksikliği, hipomagnezemi, tümör lizis sendromu, akut pankreatit, anormal parathormon sentezi ile giden hastalıklar sayılabilmektedir.

Hipokalsemi, bir hastalık durumunun diğer birçok belirti ve semptomu gibi, aşağıdakilerden birinin sonucunda ortaya çıkabilmektedir;

- i. Hastalığın ne virüse ne de konakçıya faydalı olmayan patolojik bir etkisi olarak ortaya çıkabilir.
- ii. Virüsün, konakçı için zararlı olan, kendi büyümesini, hayatta kalmasını ve bulaşmasını arttırmaya yönelik bir taktiği olarak ortaya çıkabilir.
- iii. Virüs ortamını daha az yaşanabilir hale getirmek için konak tarafından başlatılan virüse karşı konak savunması olarak ortaya çıkabilir.⁹⁸

Bu son durumda, hipokalsemi konak üzerinde olumsuz fizyolojik etkiler yaratacaktır, ancak virüs için nispeten daha zararlı olacak ve konakçılara hayatta kalma açısından net bir fayda sağlayacaktır.⁹⁹ Bu senaryo altında, tipik olarak gözlemlendiği

gibi, hipokalsemi derecesinin de hastalık şiddeti ile pozitif ilişkili olması beklenmektedir.^{98,100,101}

Birçok viral hastalıkta, serum kalsiyum konsantrasyonları tıbbi müdahale olmaksızın önemli ölçüde azalmaktadır. Kalsiyum, konakçı hücelere viral giriş, viral gen ekspresyonu, viral proteinlerin işlenmesi ve viral olgunlaşma ve salıverme için gereklidir.¹⁰²⁻¹⁰⁷ Kalsiyum ihtiyaçlarını karşılamak için birçok patojenik virüs, bu iyonların hücre zarları boyunca artan akışını indüklemektedir.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Kalsiyumun bu akışlarına genellikle, hücre plazma zarından veya hücre içi iyonik kalsiyum için bir depo görevi gören endoplazmik retikulum zarından sitoplazmaya kalsiyum girişini kolaylaştıran, viral kodlanmış kalsiyum kanalları gibi davranan viroporinler aracılık etmektedir.¹⁰⁸ Diğer konak-virüs sistemlerinde, virüsler sitoplazmaya Ca^{++} girişini artırmak için konak tarafından kodlanmış hücresel kalsiyum kanallarını kullanır.¹⁰³ Bu nedenle virüsler, verimli replikasyon gerçekleştirebilmek amacıyla konakçı hücrelerde kalsiyum sinyallemede seçici değişikliklere neden olmaktadır.^{109,110} Bu değişiklikler, normalde artmış hücre içi kalsiyum seviyelerine neden olmaktadır.^{102,103} Bu bulgular, konaklar ve virüsler arasındaki çatışmaların sıklıkla kalsiyumu içerebileceğini düşündürmektedir. Konak kalsiyum metabolizmasının patojen manipülasyonu, bakteriyel enfeksiyona kadar uzanmaktadır. Yapılmış bazı hayvan modellerinde kalsiyum kanal blokörlerinin sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir.^{111,112}

Koronavirüs membran füzyonu hücre dışı koşullarla ilişkilidir. Hücresel iyon koşullarının virüsün girişinde rol oynadığı gözlenmiştir.¹¹³ SARS-CoV ve MERS-CoV'nin hücelere füzyonu Ca^{++} 'dan etkilenmektedir.¹¹⁴ Hücre içi kalsiyum şelatlandığında bazı hücre tiplerinde virüs girişlerinin azaldığını göstermiştir.¹¹⁵ SARS-CoV enfeksiyonu, MERS-CoV'den daha fazla azalır, çünkü SARS-CoV füzyon peptidi iki Ca^{++} iyonu ile bağlanır, ancak MERS-CoV yalnızca bir tanesini bağlamaktadır.¹¹⁶

Bu yüzden COVID-19 hastalığında serum iyonik Ca^{++} düzeylerinin belirli bir eşiğin altında olması olarak tanımlanan hipokalsemi sık görülmektedir. Şiddetli hipokalsemi ise, kramplara, uyuşukluğa, kardiyak aritmiye, nöbetlere, deliryuma, hipotansiyona ve ölüme neden olabilmektedir.¹¹⁷

Hiperkalsemi ise total serum kalsiyum konsantrasyonunun 10,5 mg/dL'nin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Sık görülen nedenleri arasında maligniteler,

tiyazid diüretiklerinin kullanımı, granülamatöz hastalıklar, tirotoksikoz ve lityum kullanımı sayılabilir.

Magnezyum: Hücre içi sıvıda ikinci en sık bulunan katyondur. İnsan vücudunda sodyum, potasyum ve kalsiyumdan sonra en bol bulunan dördüncü elektrolittir. Temel biyokimyasal reaksiyon için gerekli bir madde olan magnezyum, potasyum iyonu veya kalsiyum iyonunun taşınması,^{118,119} enerji metabolizması, protein ve nükleik asit gibi bir normal fizyolojik fonksiyon, sentez ve metabolizma işlemlerine katılmaktadır.^{120,121} Magnezyum ayrıca anti-inflamatuvar etkilere sahiptir.¹²²⁻¹²⁸ Bu etkilerinin yanında anti-oksidatif,^{125,129} spazmolitik,^{129,130} vazodilatif,^{131,132} ve nöroprotektif^{133,134} etkileri de mevcuttur. Bu nedenle, magnezyum homeostazı; üreme sistemini, kardiyovasküler sistemi, sindirim sistemini, nörolojik sistemi ve solunum sistemini düzenlemektedir ve normal insan sağlığını korumaktadır. Ek olarak magnezyumun bağışıklık fonksiyonu üzerinde önemli rolleri vardır. Magnezyum; immün hücre yapışması, antikora bağımlı sitoliz ve immünoglobulin sentezi, lenfokinlere makrofaj yanıtı ve T helper üzerinde önemli bir etki uygulayan immünoglobulin M (IgM) ve lenfosit bağlanması dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarda aracılık etmektedir.^{135,136}

Vücutta normal magnezyum seviyesi 1,8-2,5 mg/dL aralığındadır. Magnezyumun 1,8 mg/dL'nin altında düştüğü hipomagnezeminin en sık nedenleri arasında alkolizm, malabsorbiyonlar, karaciğer sirozu sayılabilmektedir. Hipomagnezemide tremor, tetani, konvülziyonlar ve kardiyak aritmiler görülebilmektedir.

COVID-19 sıklıkla akciğerlerde tutulum gösteren bir hastalıktır ve hipomagnezemik hastalar COVID-19'un bu etkilerine karşı daha duyarlı olabilir. Magnezyum sülfatın, sıçanlarda akciğer hasarı skorunu, inflamasyon yanıtını ve bilateral alt ekstremitte iskemi-reperfüzyonunun neden olduğu oksidatif stresi azalttığı bulunmuştur.¹²⁵ Magnezyum sülfat; akciğer dokusundaki kemokinleri, sitokinleri (özellikle IL-6), prostaglandin-E₂ ve siklooksijenaz-2 dahil inflamatuvar molekülleri ve L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe etmektedir.¹²⁵ Akut akciğer hasarı modelinde, magnezyum sülfat, peribronşiyal inflamatuvar hücre infiltrasyonunu, alveolar septal infiltrasyonu, alveolar ödemi ve alveolar eksüdasyonu içeren hidroklorik asit kaynaklı akciğer histopatolojisini iyileştirmektedir.¹²⁹ Ayrıca, farelerin lipopolisakkaritlerin neden olduğu akut akciğer hasarında oksidatif stresi ve inflamatuvar yanıtı önemli ölçüde

baskılamaktadır.¹³⁷ Bu gözlemler, magnezyumun akciğer hasarı üzerinde antioksidan ve anti-inflamatuar etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Magnezyum sülfat ayrıca astım tedavisi için bir başka magnezyum mekanizması olan voltaja bağlı kalsiyum kanallarını bloke ederek solunum yolu düz kas kasılmasını da engeller.¹³⁸ Bununla birlikte, daha ayrıntılı moleküler mekanizmalar hala eksiktir. Bu etkilerin bütünü bir arada değerlendirildiğine magnezyum takviyesinin akciğer semptomlarını ve hastalıklarını anti-inflamasyon, anti-oksidasyon ve bronşiyal düz kas gevşemesi ile COVID-19 hastalarına fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Yaşlılar ve altta yatan hastalıkları olan kişiler enfeksiyona duyarlıdır ve ARDS ile ilişkili olabilecek ciddi sonuçlara hatta ölüme eğilimlidir. ARDS, organ hasarını artıran ve hastalık durumunun bozulmasını hızlandıran proinflamatuar sitokinlerin (IFN- γ , TNF- α , interlökinler) ve kemokinlerin yoğun salınımını takiben inflamatuvar yanıtı ve sitokin fırtınasını indükleyebilmektedir.^{139,140} Kalsiyum antagonisti olarak magnezyum sülfat, yaygın olarak bronşiyal düz kas kasılmasını inhibe etmek ve bronkodilasyonu teşvik etmek için kullanılır.^{141,142} Aynı zamanda inflamatuvar yanıtı ve oksidatif stresi azaltır ve muhtemelen IL-6 yolunu ve L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek akciğer inflamasyonunu iyileştirir.^{125,129} Bu nedenle, magnezyum sülfat, pulmoner semptomların kontrolünde iyi sonuçlara sahip olabilir.

COVID-19 hastalarında kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık, böbrek hastalıkları, diyabet ve kanser gibi eşlik eden hastalıklar göz ardı edilemez. Hipertansiyon ve diabetes mellitus, COVID-19 hastalarında en sık görülen hastalıklardır.^{66,69,143,144} Akut böbrek hasarı, diyabet, hipertansiyon ve kanser gibi önceden mevcut komorbid durumları olan COVID-19 hastaları arasında vaka ölüm oranının arttığına dikkat edilmelidir.^{145,146} Yukarıda sayılan sebeplerden ötürü hipomagnezemisi olan COVID-19 hastalarında, prognozun iyi olmasını sağlamak için magnezyum takviyesi zamanında yapılmalıdır. Hipermagnezemi ise serum magnezyum seviyesinin 2,5 mg/dL'nin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Sık görülen nedenleri arasında böbrek yetmezliği, hiperparatiroidi, hipoaldosteronizm, lityum tedavisi sayılabilir.

2.1.7 Tanı

2.1.7.1 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

RT-PCR, orofaringeal ve nazal sürüntü, trakeal aspirat veya nadiren bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerini kullanan bir tanı testidir. Tanı için birincil ve tercih edilen yöntem, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntüler yoluyla üst solunum yolu örneklerinin toplanmasıdır.

2.1.7.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

COVID-19 şüpheli vakalarda tanıyı destekleyici ve komplikasyonları ortaya koymak için kullanılan bir yöntemdir. Tüm hastalar için önerilmemekle beraber, seçilmiş hastalarda tanı için yararlı olabilmektedir. COVID-19'lu bireylerdeki tipik BT bulguları, özellikle periferik ve alt loblarda buzlu cam opasiteleri ve özellikle yoğun bakım hastalarında bilateral çoklu lobüler ve alt segment konsolidasyon alanlarıdır.¹⁴⁷ Tipik olmayan BT bulguları arasında plevral efüzyon (sadece yaklaşık % 5), kitleler, kavitasyonlar ve lenfadenopatiler bulunmaktadır.¹⁴⁸

2.1.8 Tedavi

Pandeminin başladığı günden günümüze kadar COVID-19 üzerine etkili birçok tedavi araştırması yapılmıştır ancak henüz mortalite üzerine etkili kesin bir tedavi tespit edilmemiştir. COVID-19 tedavisinde birçok farklı etken madde denenmiştir ve halen denenmektedir. Bunlar arasında Anti-Viral ajanlar (Favipiravir, Remdesivir, Ribavirin, Lopinavir/Ritonavir), Antimalaryal ilaçlar (Hidroksiklorokin), immünmodülatörler (Anakinra, Talidomid, Tocilizumab, İnterferonlar) ile kortikosteroidler ve anti-koagülan ilaçlar yer almaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Özellikleri

Bu kesitsel ve retrospektif çalışmaya, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformunun onayı alınarak başlandı. Çalışma kapsamında 01.03.2020-01.04.2021 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran COVID-19 PCR testi pozitif çıkmış ve ilk başvuru esnasında elektrolit değerlerinin tamamına bakılmış hastaların verileri derlendi. Acil Servise başvuran ve COVID-19 PCR testi pozitif olan 740 hastanın çalışmamız kriterlerine uyan 350 tanesi çalışmaya alındı.

3.2 Toplanan veriler

Çalışmamızda hastaların, hastaneye başvuru anındaki demografik verileri (yaş ve cinsiyet), özgeçmiş bilgileri (ek hastalık), başvuru şikayetleri, hastane yatışına ait veriler (taburculuk durumu, yatırılan klinik ve yatış gün sayısı), vital bulguları ve laboratuvar verileri retrospektif olarak taranarak kaydedildi. Vital bulguları değerlendirilirken nabız/dk değeri 100'ün üstünde olan hastalar taşikardik; sPO2(kan oksijen doygunluğu) değeri 90'ın altında olan hastalar ağır hipoksemik olarak alındı. Hastaların yatış ve taburculuk durumları, servis veya yoğun bakıma yatışı, ne kadar süre yattıkları ve hayatlarını kaybedip kaybetmediklerine bakıldı. Acil Servisten servise yatırılıp daha sonra yoğun bakıma devredilen hastalar yoğun bakıma yatmış olarak kabul edildi.

Hastaların çalışmaya dahil olma kriterleri; 18 yaşın üstünde olmak, COVID-19 PCR testinin pozitif gelmiş olması, hastanın başvuru anında serum elektrolitlerinin tamamına bakılmış olması olarak belirlenirken, hariç tutma kriterleri ise; 18 yaşın altında olmak ve eksik bulunması olarak belirlendi.

Çalışmada laboratuvar verilerinde düşüklüğü ve yüksekliği saptamak için kullanılan referans verileri Tablo 2’de özetlendi.

Tablo 2. Çalışmada kullanılan laboratuvar verilerinin referans aralığı

Değer	Referans aralık
WBC ($10^9/L$)	4,8-10,8
Nötrofil ($10^3/\mu l$)	1,8-7,7
Lenfosit ($10^3/\mu l$)	1-4,8
HGB (g/dL)	14-18
PLT ($10^3/\mu l$)	130-400
Sodyum (mEq/L)	136-144
Potasyum (mEq/L)	3,6-5,1
Magnezyum (mg/dL)	1,8-2,5
Total kalsiyum (mg/dL)	8,9-10,3
Klor (mEq/L)	101-111
Bun (mg/dL)	8-20
Kreatinin (mg/dL)	0,7-1,2
AST (U/L)	15-41
ALT (U/L)	10-40
Prokalsitonin (ng/ml)	0-0,5
Ferritin (ng/ml)	24-336
CRP (mg/dL)	0-8
D-Dimer (ng/ml)	0-0,55

3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen verilerden kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde minimum-maksimum değerleri gösterildi) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. İkili gruplar karşılaştırılırken normal dağılım gösteren değişkenler Bağımsız Gruplar T testi ile ve normal dağılım göstermeyen gruplar ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Üçlü veya daha fazla gruplar karşılaştırılırken normal dağılım gösteren değişkenlerde One Way ANOVA normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Kruskal Wallis Test kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran ve çalışmamıza dahil olma kriterlerini sağlayan 350 COVID-19 hastası değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda hastaların % 51,4'ünün (n=180) erkek olduğu ve tüm hastaların ortalama yaşının 55,9 yıl olduğu saptandı. Cinsiyetler arasında yaş açısından fark saptanmadı (p=0,90) (Tablo 3).

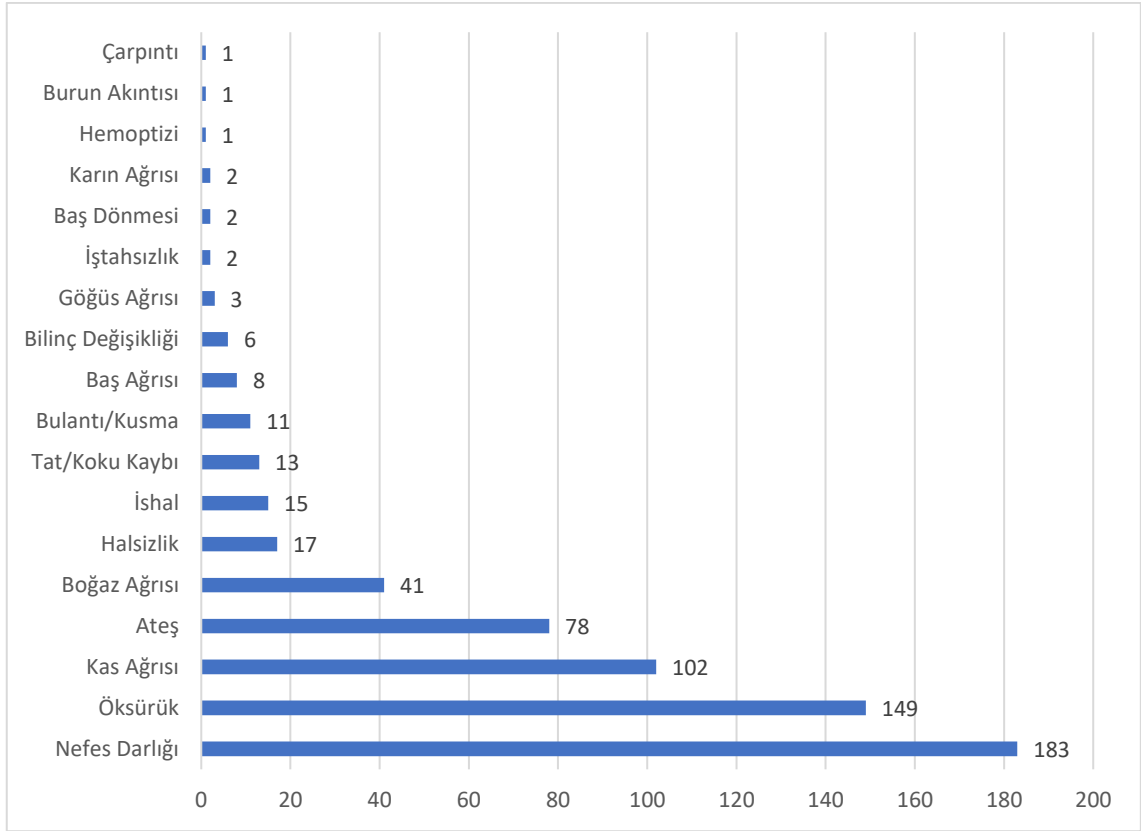
Tablo 3. Cinsiyet ve yaş verilerinin karşılaştırılması

Cinsiyet	Sayı (n)	Yaş Min-Maks (Yıl)	Yaş Ort±SS (Yıl)	p
Erkek	180	18-87	54,5±15,7	0,090*
Kadın	170	18-93	57,5±16,8	
Toplam	350	18-93	55,9±16,3	

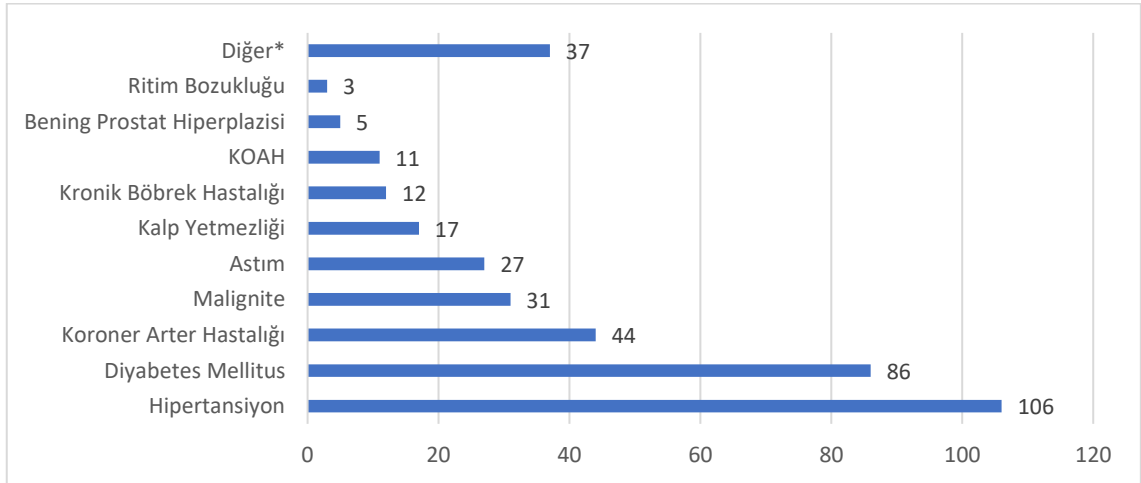
*: Bağımsız gruplar T testi

Acil Servise başvuran 21 hasta (% 6) dışında geri kalan 329 hastanın (% 94) en az bir şikayeti mevcuttu. Hastalar arasında en sık gözlenen şikayet nefes darlığı (n=183; % 52,3) idi. Nefes darlığından sonra en sık gözlenen şikayetler sırasıyla öksürük (n=149; % 42,6), kas ağrısı (n=102; % 29,1) ve ateştir (n=78; % 22,3) (Grafik 1).

Toplam 214 hastanın (% 61,1) ek hastalığı mevcut idi. En sık gözlenen ek hastalıklar hipertansiyon (n=106; % 30,3) , diyabet (n=65; % 24,6) ve koroner arter hastalığıdır (n=44; % 12,6) (Grafik 2). Toplam 31 hastada (% 8,9) malignite mevcuttu. Malignite yapan nedenler; akciğer kanseri, pankreas kanseri, meme kanseri, prostat kanseri, multipl miyelom, lösemi, lenfoma, over kanseri, hepatoselüler kanser ve mide kanseridir. İki veya daha az hastada görülen ek hastalıklar diğer ek hastalıklar grubunda toplanmıştır.



Grafik 1. Hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı



Grafik 2. Hastaların ek hastalıklarının dağılımı

* Diğer ek hastalıklar grubu içinde guatr, ülseratif kolit, çölyak, albinizm, akut romatizmal ateş, anevrizma, kistik böbrek, mide ülseri, polinöropati, immün trombositopenik purpura, kronik lenfositik lösemi, mental retardasyon, sarkoidoz, kronik hepatit B, polisitemia vera, mitral kapak replasmanı, hipertrigliseridemi, hipotiroidi, parkinson, orak hücre anemisi, alzheimer, fallot tetralojisi, akkiz immün yetmezlik, primer biliyer siroz, miyelofibrozis, epilepsi, bronşit, kist hidatik, osteoporoz, obstrüktif uyku apne sendromu ve dislipidemi bulunmaktadır.

Çalışmamıza katılan hastaların vital bulguları değerlendirildiğinde ortalama Glasgow koma skalası (GKS) skoru $14,9 \pm 0,8$ olarak bulundu. Dört hastanın GKS skoru 15'in altında idi. Hastaların ortalama nabız değeri 95,2 /dk ve ortalama vücut sıcaklığı $36,6^{\circ}\text{C}$ olarak saptandı. Hastaların ortalama solunum sayısının ise 23,6 /dk olduğu tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Acil Serviste ölçülen vital bulguları

	Min-Maks	Ort $\pm$ SS
GKS	3-15	$14,9 \pm 0,8$
Sistolik (mmHg)	82-202	$125,1 \pm 19,2$
Diastolik (mmHg)	40-118	$75 \pm 11,5$
Nabız/dk	56-147	$95,2 \pm 17,4$
Ateş ($^{\circ}\text{C}$)	35,6-39,8	$36,6 \pm 0,7$
Solunum/dk	12-54	$23,6 \pm 6,1$
SpO₂ (%)	62-100	$94,4 \pm 5,3$

SpO₂: Kan oksijen doygunluğu

Hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde ortalama sodyum değeri 136,5 mEq/L, potasyum değeri 4,3 mEq/L, magnezyum değeri 2,2 mEq/L, total kalsiyum değeri 9,2 mg/dL ve klor değeri ise 100,6 mg/dL olarak tespit edildi. Hastaların laboratuvar verileri Tablo 5'te özetlendi.

Gebelik saptanan 4 hasta mevcuttu. Gebe hastaların vital bulguları ve laboratuvar verileri Tablo 6'da gösterildi.

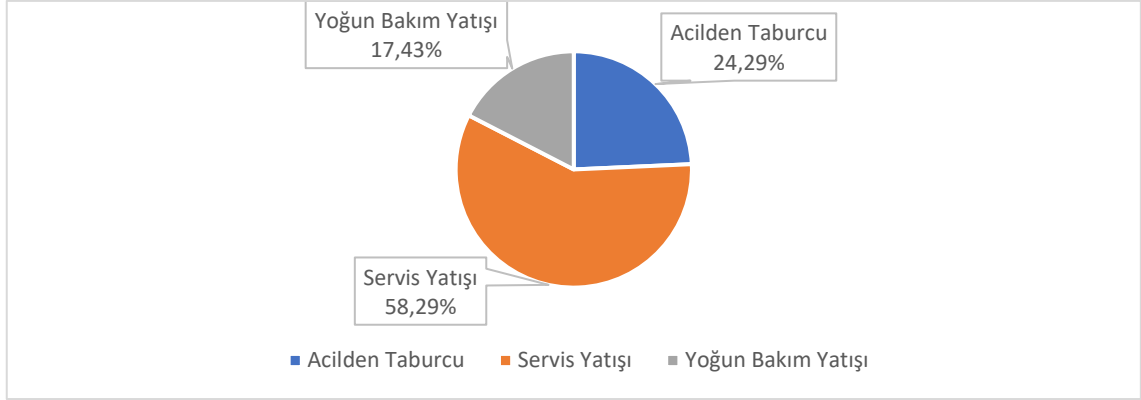
Tablo 5. Hastaların laboratuvar verileri

	Min-Maks	Ort±SS
WBC (10³/ml)	0,7-29	8,1±4,5
Nötrofil (10³/µl)	0,1-254	6,6±13,9
Lenfosit (10³/µl)	0,1-19,2	1,4±1,5
Hgb (g/dL)	5-17,9	12,9±2,1
Plt (10³/µl)	5-580	224,2±95,8
Sodyum (mEq/L)	114-162	136,5±6,3
Potasyum (mEq/L)	2,1-9,1	4,3±0,7
Magnezyum (mg/dL)	0,89-3,83	2,2±3,4
Total kalsiyum (mg/dL)	3,3-11,7	9,2±4,6
Klor (mg/dL)	66-114	100,6±5,3
BUN (mg/dL)	2,3-222,57	20,8±18,9
Kreatinin (mg/dL)	0,31-13,3	1,2±2,3
AST (U/L)	8-320	40,1±31,4
ALT (U/L)	6-238	32,4±31,2
Prokalsitonin (ng/ml)	0-280,7	1,5±15,4
Ferritin (µg/L)	1,5-4992	385,7±697,2
CRP (mg/L)	0,23-474	70,5±87,6
D-Dimer (ng/ml)	0,02-80	1,8±6,5

Tablo 6. Gebe olan hastaların vital bulguları ve laboratuvar verileri

	Gebe-1	Gebe-2	Gebe-3	Gebe-4
GKS	15	15	15	15
Sistolik (mmHg)	112	110	100	100
Diastolik (mmHg)	65	60	60	70
Nabız/dk	110	86	112	92
Ateş (C°)	36	37	36,7	35,8
Solunum/dk	21	20	22	24
SpO₂ (%)	97	97	98	98
WBC (10³/ml)	9,8	4,7	9,9	8,7
Nötrofil (10³/µl)	8,4	3,2	7,5	5,8
Lenfosit (10³/µl)	0,9	0,9	2,1	2,4
Hgb (g/dL)	11,4	9,4	8	11,7
Plt (10³/µl)	239	175	93	250
Sodyum (mEq/L)	140	134	138	142
Potasyum (mEq/L)	3,3	3	4	4,2
Magnezyum (mg/dL)	1,92	1,8	1,3	1,86
Total kalsiyum (mg/dL)	10,34	8,54	7	7,68
Klor (mg/dL)	105	102	108	107
BUN (mg/dL)	5,8	5,6	7,3	6,1
Kreatinin (mg/dL)	0,46	0,31	0,83	0,61
AST (U/L)	32	24	26	14
ALT (U/L)	18	24	12	8
Prokalsitonin (ng/ml)	0,05	0,04	2,32	0,081
Ferritin (µg/L)	77	5	300	10,7
CRP (mg/L)	74,8	3,08	11,5	2,86
D-Dimer (ng/ml)	0,46	0,58	80	2,73

Tüm hastaların % 24,3'ü (n=85) Acil Servisten taburcu edildi. Hastaların % 58,3'ü (n=204) ilgili servislere ve % 17,4'ü (n=61) yoğun bakımlara yatırıldı (Grafik 3).



Grafik 3. Hastaların Acil Servis başvuru sonuçlarının dağılımı

Hastaların ortalama yatış süresi $9,1 \pm 6,5$ gün olarak bulundu. Yoğun bakıma yatan hastaların ortalama yatış süresi ise $12,2 \pm 7,3$ gün olup serviste yatanlara göre ($8,2 \pm 5,7$ gün) anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$). Yoğun bakıma yatışı yapılan hastalara bakıldığında ise hayatını kaybeden hastaların ortalama yatış süreleri hayatta kalan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,016$).

Tablo 7. Hastaların yatış gün sayılarının yattığı kliniğe göre karşılaştırılması

Durum		Sayı (n)	Min-Maks (Gün)	Ort $\pm$ SS (Gün)	p
Yatış	Servis	204	1-40	$8,2 \pm 5,7$	0,001*
	Yoğun bakım	61	2-32	$12,2 \pm 7,3$	
Sağkalım durumu (Yoğun bakım hastalarında)	Hayatını kaybeden	29	2-26	$9,9 \pm 6,5$	0,016*
	Hayatta kalan	32	4-32	$14,2 \pm 7,4$	

*: Mann Whitney-U test

Hastaneye yatış süreci sonunda hayatta kalan hastaların yatış süreleri ile beyaz küre değerinin bir ilişkisi saptanmadı ($p=0,683$). Serum elektrolitleri arasında ise klor seviyeleri düştükçe yatış sürelerinin uzadığı saptandı ($p=0,010$). Diğer elektrolitler ile yatış süreleri arasında istatistiksel bir ilişki gözlenmedi. Akut faz reaktanlarının yüksekliği olan hastaların anlamlı olarak daha uzun süreler yattığı gözlemlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Hayatta kalan hastaların ortalama yatış süreleri ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değer	Durum	Sayı (n)	Min-Maks (Gün)	Ort±SS (Gün)	p
Beyaz Küre	Lökopeni	61	1-33	8,9±5,9	0,683*
	Normal	206	1-40	8,8±6,2	
	Lökositoz	54	1-30	9,9±7	
Sodyum	Hiponatremi	123	1-28	9,2±5,5	0,187*
	Normonatremi	188	1-40	9,1±6,9	
	Hipernatremi	10	1-12	5,6±3,9	
Potasyum	Hipokalemi	32	4-28	9,1±5,7	0,841*
	Normokalemi	263	1-40	9,1±6,6	
	Hiperkalemi	26	3-16	8,1±4,6	
Magnezyum	Hipomagnezemi	67	1-32	10,1±7,3	0,219*
	Normomagnezemi	230	1-40	8,5±6	
	Hipermagnezemi	24	1-22	9,9±5,1	
Total kalsiyum	Hipokalsemi	144	1-40	9,3±5,9	0,130*
	Normokalsemi	167	1-33	8,8±6,9	
	Hiperkalsemi	10	2-12	6,5±3,4	
Klor	Hipokloremi	139	1-40	10,2±6,7	0,010*
	Normokloremi	179	1-32	7,9±5,7	
	Hiperkloremi	3	4-22	11±9,6	
CRP	Normal	83	1-20	6,9±5,1	0,008**
	Yüksek	238	1-40	9,4±6,4	
Prokalsitonin	Normal	289	1-40	8,7±6,2	0,004**
	Yüksek	32	2-28	11,7±6,4	
Ferritin	Normal	244	1-32	7,8±5,3	0,001**
	Yüksek	77	2-40	11,8±7,4	
D-Dimer	Normal	186	1-40	8,4±6,4	0,031**
	Yüksek	135	1-28	9,7±6,1	

*:Kruskal Wallis test

** : Mann Whitney-U test

Referans aralıklar: Beyaz küre=4,8-10,8 10⁹/L, Sodyum=136-144 mEq/L, Potasyum=3,6-5,1 mEq/L, Magnezyum=1,8-2,5 mg/dL, Total kalsiyum=8,9-10,3 mg/dL, Klor=101-111 mEq/L, CRP=0-8 mg/dL, Prokalsitonin=0-0,5 ng/dL, Ferritin=24-336 ng/mL, D-Dimer=0-0,55 ng/mL

Hayatını kaybeden hastalarda hiperkalemi görülen hastaların daha erken sürede hayatlarını kaybettikleri gözlemlendi ($p=0,007$). Hipomagnezemi gözlenen hastaların daha uzun sürede hayatlarını kaybettikleri saptandı ($p=0,048$). Prokalsitonin yüksekliği olan hastaların ise anlamlı olarak daha kısa sürelerde hayatını kaybettikleri tespit edildi ($p=0,002$) (Tablo 9).

Hastaların vital bulguları ile Acil Servisten yatış veya taburculuk durumu karşılaştırıldığında; yatış verilen hastaların diyastolik kan basıncı ve kan saturasyonu anlamlı olarak düşük saptanırken; ortalama nabız ve solunum değerleri ise taburcu olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (nabız için $p=0,035$; diğerleri için $p=0,001$). Yatış verilen hastaların nötrofil değeri taburcu olanlara göre yüksek saptanırken ise lenfosit değerleri daha düşük tespit edildi ($p=0,001$). Yatış verilen hastaların hemoglobin değeri taburcu olan hastalara göre düşük bulundu ($p=0,001$). Hastaların elektrolit değerlerinde ise sodyum ve total kalsiyum değerleri yatan grupta anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,001$). Potasyum ve magnezyum açısından ise iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,675$ ve $p=0,553$). Prokalsitonin, CRP, ferritin ve D-Dimer değeri yatış yapılan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$) (Tablo 10).

Hastaların servis yatışları ve yoğun bakım yatışları karşılaştırıldığında yoğun bakımı yatışı yapılan hastaların solunum sayıları servise yatanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$). Yoğun bakıma yatırılan hastaların beyaz küre (WBC) ve nötrofil değeri servise yatan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$). Lenfosit değeri ise yoğun bakıma yatan hastalarda serviste yatanlara göre düşük saptandı ($p=0,001$). Serum elektrolitleri açısından bakıldığında yalnızca total kalsiyum değeri yoğun bakım hastalarında anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,002$). Prokalsitonin, CRP, D-Dimer ve ferritin değerleri yoğun bakıma yatırılan hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 11).

Tablo 9. Hayatını kaybeden hastaların ortalama yatış süreleri ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Değer	Durum	Sayı (n)	Min-Maks (Gün)	Ort±SS (Gün)	p
Beyaz Küre	Lökopeni	8	4-22	11,1±6,6	0,168*
	Normal	8	2-26	12,9±7,1	
	Lökositoz	13	2-17	7,3±5,3	
Sodyum	Hiponatremi	18	2-26	10,2±7	-***
	Normonatremi	10	2-17	9,7±5,9	
	Hipernatremi	1	6	6	
Potasyum	Hipokalemi	5	4-17	10±5,7	0,007*
	Normokalemi	19	2-26	11,7±6,4	
	Hiperkalemi	5	2-4	3±1	
Magnezyum	Hipomagnezemi	16	3-26	12,2±6,8	0,048*
	Normomagnezemi	9	2-16	8,3±5,4	
	Hipermagnezemi	4	2-6	4,3±1,7	
Total kalsiyum	Hipokalsemi	23	2-26	9,9±6,2	0,880**
	Normokalsemi	6	2-22	10±7,8	
	Hiperkalsemi	0	-	-	
Klor	Hipokloremi	14	2-26	11,1±7,7	-***
	Normokloremi	14	2-16	8,9±5,2	
	Hiperkloremi	1	6	6	
CRP	Normal	0	-	-	-***
	Yüksek	29	2-26	9,9±6,4	
Prokalsitonin	Normal	11	4-26	14,7±6,1	0,002**
	Yüksek	18	2-17	6,9±4,7	
Ferritin	Normal	8	2-26	13,8±8,6	0,139**
	Yüksek	21	2-16	8,4±4,9	
D-Dimer	Normal	9	2-17	9,8±5,7	0,871**
	Yüksek	20	2-26	10±6,9	

*:Kruskal Wallis test

** : Mann Whitney-U test

***: p değeri alınamadı

Referans aralıklar: Beyaz küre=4,8-10,8 10⁹/L, Sodyum=136-144 mEq/L, Potasyum=3,6-5,1 mEq/L, Magnezyum=1,8-2,5 mg/dL, Total kalsiyum=8,9-10,3 mg/dL, Klor=101-111 mEq/L, CRP=0-8 mg/dL, Prokalsitonin=0-0,5 ng/dL, Ferritin=24-336 ng/mL, D-Dimer=0-0,55 ng/mL

Tablo 10. Hastaların vital bulgularının ve laboratuvar verilerinin taburculuk durumuna göre karşılaştırılması

	Acil Taburcu (n=85) Ort±SS	Yatış (n=265) Ort±SS	p*
GKS	15±0,3	14,9±0,9	0,976
Sistolik (mmHg)	125±21,7	125,1±18,4	0,648
Diastolik (mmHg)	79±11,6	73,7±11,2	0,001
Nabız/dk	91,5±14,1	96,4±18,2	0,035
Ateş (C°)	36,6±0,4	36,7±2,9	0,702
Solunum/dk	20±2,8	24,8±6,4	0,001
SpO₂ (%)	97,9±1,9	93,3±5,5	0,001
WBC (µl/ml)	7,3±2,6	8,4±4,9	0,492
Nötrofil (10³/µl)	4,5±2,3	7,3±15,8	0,001
Lenfosit (10³/µl)	1,7±0,7	1,4±1,7	0,001
Hgb (g/dL)	13,7±1,5	12,7±2,2	0,001
Plt (10³/µl)	235,6±66,3	220,5±103,3	0,018
Sodyum (mEq/L)	137,8±7,4	135,1±13	0,005
Potasyum (mEq/L)	4,3±0,4	4,3±0,8	0,675
Magnezyum (mg/dL)	2±0,2	2±0,6	0,553
Total kalsiyum (mg/dL)	9,5±0,6	9,4±7,4	0,001
Klor (mg/dL)	100,2±10,8	100±7,8	0,059
BUN (mg/dL)	15,6±9,2	22,4±20,9	0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,9±0,7	1,4±3,2	0,007
AST (U/L)	30,7±18,8	43,1±34	0,001
ALT (U/L)	30,9±32,7	32,7±30,8	0,162
Prokalsitonin (ng/ml)	0,1±0,2	3,9±35,5	0,001
Ferritin (µg/L)	131,8±129,2	472,1±784,5	0,001
CRP (mg/L)	18,8±27	86,7±93,8	0,001
D-Dimer (ng/ml)	0,7±2,6	2,2±7,4	0,001

*: Mann-Whitney U testi

Tablo 11. Hastaların vital bulgularının ve laboratuvar verilerinin yatırıldıkları kliniğe göre karşılaştırılması

	Servis yatış (n=204) Ort±SS	Yoğun bakım yatış (n=61) Ort±SS	P*
GKS	15±0	14,7±1,8	0,001
Sistolik (mmHg)	124,5±17,2	127,1±21,9	0,539
Diastolik (mmHg)	74±10,7	72,7±12,8	0,592
Nabız/dk	95,8±17,7	98,4±19,8	0,315
Ateş (C°)	36,6±3,2	36,8±0,9	0,74
Solunum/dk	23,5±5,2	28,9±8,2	0,001
SpO₂ (%)	94,3±3,8	89,8±8,3	0,001
WBC (µl/ml)	7,8±4,4	10,3±6	0,001
Nötrofil (10³/µl)	5,8±3,9	12,3±31,9	0,001
Lenfosit (10³/µl)	1,4±1,8	1±1,3	0,001
Hgb (g/dL)	12,9±2,2	12±2	0,001
Plt (10³/µl)	223,7±100,2	209,9±113,5	0,26
Sodyum (mEq/L)	134,9±14,5	135,8±6,1	0,873
Potasyum (mEq/L)	4,3±0,8	4,3±0,8	0,763
Magnezyum (mg/dL)	2,1±0,7	1,9±0,4	0,054
Total kalsiyum (mg/dL)	9,3±5,9	9,8±11	0,002
Klor (mEq/L)	100±8,2	100±6,4	0,598
BUN (mg/dL)	18,9±13,7	34,3±33,1	0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,4±3,4	1,6±2,1	0,00
AST (U/L)	40,2±29,4	52,7±45,2	0,041
ALT (U/L)	31,1±28,7	38,1±36,6	0,296
Prokalsitonin (ng/ml)	4,4±40,4	2,1±5,6	0,001
Ferritin (µg/L)	379±658,5	775,9±1050,1	0,001
CRP (mg/L)	69±71,9	145,7±129	0,001
D-Dimer (ng/ml)	1,7±6,6	4,2±9,5	0,001

*: Mann-Whitney U testi

Yatış süreci sonunda hayatını kaybeden ve hayatta kalan hastaların vital bulguları ve laboratuvar verileri karşılaştırıldığında hayatını kaybeden hastaların GKS skorları anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,002$). Vital bulgular arasında ise hayatını kaybeden hastaların diyastolik kan basıncı ve SpO_2 değerleri düşük iken solunum sayıları diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,001$ ve $p=0,001$). Laboratuvar bulgularına bakıldığında ise nötrofil sayıları hayatını kaybeden grupta yüksek; lenfosit sayıları ise düşük olarak bulundu (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,001$). Serum elektrolitlerine bakıldığında ise sodyum, potasyum ve klor açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Magnezyum değeri ise hayatını kaybeden grupta anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,024$). Prokalsitonin, CRP, Ferritin ve D-Dimer değerlerinin hayatını kaybeden grupta hayatta kalan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0,001$) (Tablo 12).

Taşikardi saptanan hastalar ile taşikardisi olmayan hastalar karşılaştırıldığında taşikardi saptanan hastaların saturasyonlarının düşük olduğu ve solunum sayılarının yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Serum elektrolitleri arasında ise total kalsiyum ve klor değerlerinin taşikardisi olmayan grupta anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,005$). AST ve ALT değerlerinin taşikardisi olan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,016$). Taşikardisi olan hastalarda prokalsitonin değeri diğer gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmışken ferritin ve CRP değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$) (Tablo 13).

Hipoksemisi olan hastaların taşikardik olduğu ve solunum sayılarının yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,001$). Hipoksemi gözlenen hastaların beyaz küre ve nötrofil sayıları diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,001$). Lenfosit sayıları ise hipoksemi olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,005$). Serum elektrolitleri arasında sadece serum total kalsiyum değeri hipoksemi saptanan grupta anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p=0,001$). Prokalsitonin değeri hipoksemi saptanan grupta anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,01$). Ferritin, CRP ve D-Dimer değerleri ise hipoksemi saptanan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek olarak gözlemlendi (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$ ve $p=0,001$) (Tablo 14).

Tablo 12. Hayatını kaybeden ve hayatta kalan hastaların vital bulgularının ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Hayatta Kalan (n=321) Ort±SS	Hayatını Kaybeden (n=29) Ort±SS	p*
GKS	15±0,4	14,6±2,2	0,002
Sistolik (mmHg)	125,1±18,9	125,2±23,4	0,858
Diastolik (mmHg)	75,5±11,1	69,5±14,7	0,009
Nabız/dk	95±17	97,7±21,3	0,578
Ateş (C°)	36,6±2,6	36,7±1	0,258
Solunum/dk	23±5,3	30,8±9,3	0,001
SpO₂ (%)	94,9±4,6	89,3±9	0,001
WBC (µl/ml)	7,8±4	10,8±7,4	0,09
Nötrofil (10³/µl)	5,7±3,7	17±46	0,007
Lenfosit (10³/µl)	1,5±1,5	1±1,7	0,001
Hgb (g/dL)	13±2,1	11,7±1,9	0,001
Plt (10³/µl)	227,8±93,9	183,8±108,5	0,016
Sodyum (mEq/L)	135,8±12,4	135,4±5,2	0,072
Potasyum (mEq/L)	4,3±0,7	4,4±0,8	0,668
Magnezyum (mg/dL)	2±0,6	1,9±0,4	0,024
Total kalsiyum (mg/dL)	9,3±4,8	11,2±15,9	0,001
Klor (mg/dL)	100±8,8	100,4±6	0,828
BUN (mg/dL)	18,7±13	43±44,5	0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,2±2,8	1,9±2	0,001
AST (U/L)	37,6±26,4	67,2±59,3	0,001
ALT (U/L)	31,5±29,8	40,4±44	0,375
Prokalsitonin (ng/ml)	2,8±32,2	4,1±7,7	0,001
Ferritin (µg/L)	313,8±545,6	1205,6±1382,8	0,001
CRP (mg/L)	61,5±77,5	166,1±129,7	0,001
D-Dimer (ng/ml)	1,6±6,4	5±7,2	0,001

*: Mann-Whitney U testi

Tablo 13. Hastaların taşikardi mevcudiyetine göre vital bulgularının ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Taşikardi var* (n=119) Ort±SS	Taşikardi yok* (n=231) Ort±SS	p**
GKS	15±0	14,9±0,9	0,149
Sistolik (mmHg)	126,3±18,8	124,4±19,5	0,346
Diastolik (mmHg)	76,8±11,3	74,1±11,5	0,059
Nabız/dk	114,2±10,9	85,5±10,8	0,001
Ateş (C°)	36,7±4,2	36,6±0,6	0,373
Solunum/dk	25,6±7,1	22,6±5,2	0,001
SpO₂ (%)	92,7±6,6	95,3±4,2	0,001
WBC (µl/ml)	8,4±5,3	7,9±4	0,885
Nötrofil (10³/µl)	8,4±23,3	5,7±3,7	0,40
Lenfosit (10³/µl)	1,3±1,1	1,5±1,7	0,045
Hgb (g/dL)	12,8±2,4	13±1,9	0,82
Plt (10³/µl)	223,6±107,8	224,5±89,3	0,672
Sodyum (mEq/L)	134,7±13,2	136,3±11,3	0,174
Potasyum (mEq/L)	4,3±0,6	4,3±0,7	0,103
Magnezyum (mg/dL)	2±0,4	2±0,6	0,318
Total kalsiyum (mg/dL)	8,8±0,7	9,7±7,9	0,004
Klor (mg/dL)	99,4±5,9	100,4±9,7	0,005
BUN (mg/dL)	20,6±21,7	20,8±17,4	0,948
Kreatinin (mg/dL)	1±1,1	1,4±3,3	0,817
AST (U/L)	44,3±31,7	37,9±31,1	0,004
ALT (U/L)	36,7±33,9	29,9±29,5	0,016
Prokalsitonin (ng/ml)	1±4	4±38	0,001
Ferritin (µg/L)	540,5±911,5	310,9±547,3	0,001
CRP (mg/L)	95,4±107,9	57,2±72	0,001
D-Dimer (ng/ml)	2,6±8,9	1,4±4,9	0,081

*:Nabız/dk değerinin 100'ün üstünde olması taşikardi olarak alındı.

**:Mann-Whitney U testi

Tablo 14. Hastaların hipoksemi durumuna göre vital bulgularının ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Hipoksemi var* (n=44) Ort±SS	Hipoksemi yok* (n=306) Ort±SS	p**
GKS	14,7±1,8	15±0,4	0,444
Sistolik (mmHg)	125,4±20,9	125±19	0,824
Diastolik (mmHg)	71,1±11,6	75,5±11,4	0,011
Nabız/dk	103,4±19,3	94,1±16,8	0,002
Ateş (C°)	36,7±0,9	36,6±2,6	0,492
Solunum/dk	29,7±8,4	22,7±5,2	0,001
SpO₂ (%)	84±6,5	95,9±2,9	0,001
WBC (µl/ml)	9,6±4,9	7,9±4,4	0,01
Nötrofil (10³/µl)	13±37,4	5,7±4	0,001
Lenfosit (10³/µl)	1,1±0,8	1,5±1,6	0,005
Hgb (g/dL)	12±2,5	13,1±2	0,006
Plt (10³/µl)	249,8±116,2	220,5±92,2	0,352
Sodyum (mEq/L)	136±4,9	135,8±12,6	0,668
Potasyum (mEq/L)	4,4±0,7	4,3±0,7	0,138
Magnezyum (mg/dL)	1,9±0,5	2±0,6	0,217
Total kalsiyum (mg/dL)	8,4±1	9,6±6,9	0,001
Klor (mg/dL)	99,7±5,5	100,1±9	0,197
BUN (mg/dL)	23±12,5	20,4±19,7	0,014
Kreatinin (mg/dL)	0,9±0,4	1,3±3	0,904
AST (U/L)	50,4±34,2	38,6±30,8	0,002
ALT (U/L)	38,3±36,1	31,4±30,4	0,257
Prokalsitonin (ng/ml)	0,8±3,2	3,3±33	0,01
Ferritin (µg/L)	520±770	369,8±688,6	0,002
CRP (mg/L)	121,7±123,4	62,8±78,8	0,001
D-Dimer (ng/ml)	3±9,9	1,7±5,9	0,001

*:sPO₂ değerinin 90'ın altında olması ağır hipoksi olarak değerlendirildi.

**:.Mann-Whitney U testi

Hastaları, kas ağrısı şikayetiyle başvuran veya kas ağrısı şikayeti olmayan iki gruba ayırdığımızda iki grup arasında nötrofil sayısının kas ağrısı olmayan grupta yüksek olduğu saptandı ($p=0,01$). Serum elektrolitleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. AST ve ALT değerlerinin kas ağrısı olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,046$ ve $p=0,003$) (Tablo 15).

Hastaların serum elektrolit düzeylerinin yatırıldıkları kliniklere göre dağılımı Tablo 16'da özetlendi. Genel olarak tüm elektrolit bozukluklarının görülme sıklığı hastalık şiddeti arttıkça artış göstermektedir (Grafik 4).

Hastalığın şiddeti ile nötrofil/lenfosit oranının dağılımı Grafik 5'te gösterildi. Taburcu olan hastalarda ortalama nötrofil/lenfosit oranı 3,3 iken yoğun bakıma yatırılan hastalarda bu oran ortalama 26,5 ve hayatını kaybeden hastalarda ise ortalama 43,8 olarak saptandı (Grafik 5).

Hastalarda mortalite ile nötrofil lenfosit ilişkisi karşılaştırıldığında hayatını kaybeden hastalarda nötrofil lenfosit oranının anlamlı olarak yüksek olduğu ($N/L:43.8$) saptandı ($p=0,001$). Yapılan ROC analizi yüksek anlamlı tespit edilmiş olup mortalite ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişkiyi tespit etmek için çıkarılan ROC eğrisi altına kalan alan (AUC) 0,788 olarak tespit edildi. Nötrofil/lenfosit oranının 6,4'ün üstüne çıkması durumunda % 69 sensitivite ve % 70 Spesifisite ile mortalite tahmin edilebilmektedir.

Hastaların taburculuk durumuna göre laboratuvar verileri karşılaştırıldığında yatış yapılan hastalarda hem lenfopeninin hem de lenfositozun yatan hastalarda anlamlı olarak yüksek gözlemlendiği saptandı ($p=0,001$). Yatan hastalarda elektrolit seviyesinde düşme oranı ve enfeksiyon belirteçlerinde yükselme oranı daha fazla görüldü. Yatan hastalarda hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gözlenme durumu taburcu olanlara göre daha yüksek oranda gözlemlendi (Sodyum için $p=0,017$ diğerleri için $p=0,001$). CRP, prokalsitonin, ferritin ve D-Dimer yüksekliği ise yatış yapılan grupta daha yüksek oranda gözlemlendi ($p=0,001$) (Tablo 17).

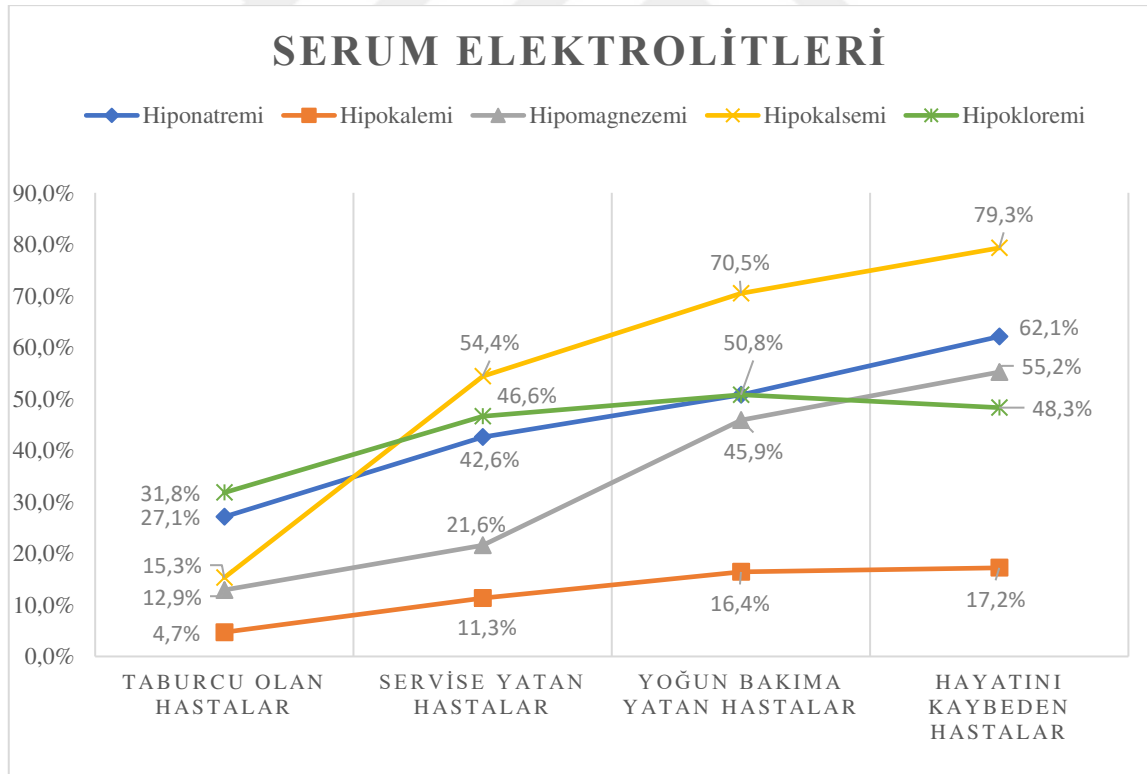
Tablo 15. Hastaların kas ağrısı mevcudiyetine göre vital bulgularının ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Kas ağrısı var (n=105) Ort±SS	Kas ağrısı yok (n=245) Ort±SS	p*
GKS	14,9±0,7	14,9±0,8	0,829
Sistolik (mmHg)	124,2±17,9	125,4±19,8	0,597
Diastolik (mmHg)	75,5±11,3	74,8±11,6	0,708
Nabız/dk	94,9±16,8	95,4±17,6	0,671
Ateş (C°)	36,6±0,4	36,7±3	0,917
Solunum/dk	22,5±4,5	24,1±6,6	0,148
SpO₂ (%)	95,4±3,5	94±5,8	0,183
WBC (µl/ml)	7,5±4,1	8,4±4,6	0,042
Nötrofil (10³/µl)	5,2±3,5	7,2±16,4	0,01
Lenfosit (10³/µl)	1,7±2,3	1,3±1,1	0,131
Hgb (g/dL)	13±2,1	12,9±2,1	0,596
Plt (10³/µl)	220,2±81	225,9±101,6	0,926
Sodyum (mEq/L)	135,1±14,2	136,1±10,8	0,495
Potasyum (mEq/L)	4,3±0,6	4,3±0,7	0,925
Magnezyum (mg/dL)	2±0,3	2±0,6	0,81
Total kalsiyum (mg/dL)	9±0,8	9,6±7,7	0,131
Klor (mg/dL)	99,4±10,9	100,3±7,5	0,743
BUN (mg/dL)	18,4±12,8	21,7±21	0,103
Kreatinin (mg/dL)	1,1±1,2	1,4±3,2	0,514
AST (U/L)	34±18,6	42,7±35,3	0,046
ALT (U/L)	25,1±19,5	35,3±34,7	0,003
Prokalsitonin (ng/ml)	0,8±3,8	3,9±36,8	0,076
Ferritin (µg/L)	276,1±526,9	437,3±758,1	0,004
CRP (mg/L)	64,4±88,4	72,7±87,4	0,134
D-Dimer (ng/ml)	1,6±8,1	1,9±5,7	0,019

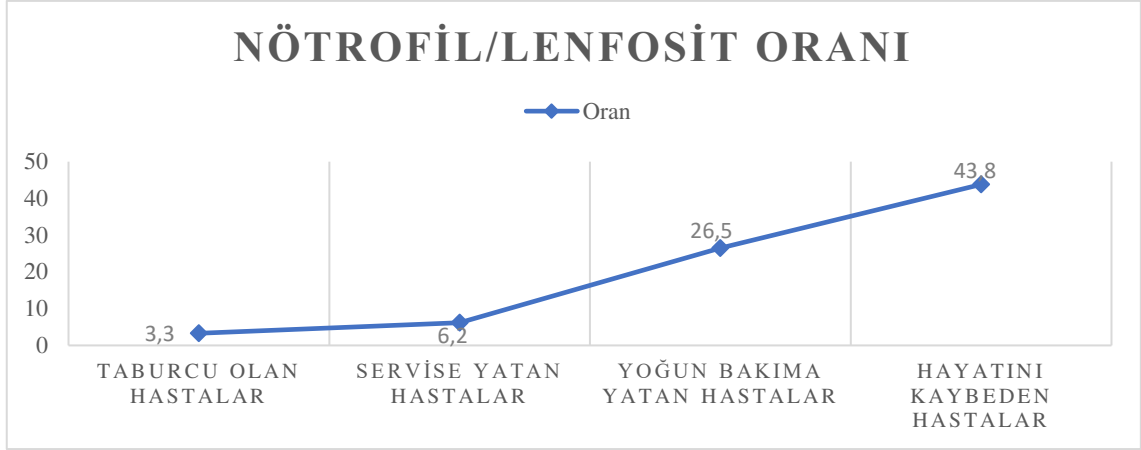
*:Mann-Whitney U testi

Tablo 16. Hastaların serum elektrolit bozukluklarının yatırıldıkları kliniklere, taburculuk durumuna ve hayatını kaybetme durumlarına göre dağılımı

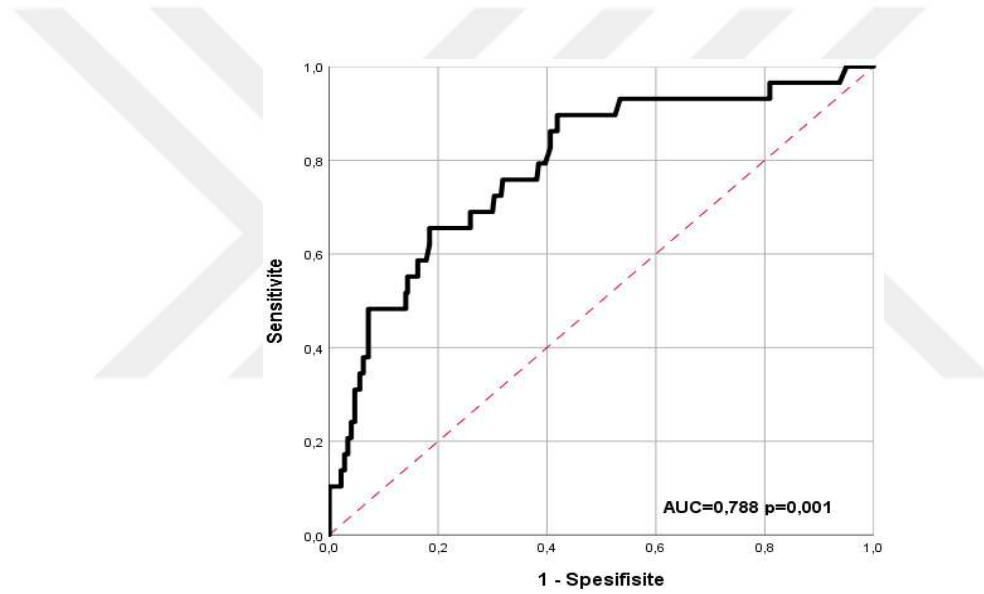
	Tüm hastalar (n=350) n (%)	Yatan hastalar (n=265) n (%)	Taburcu olan hastalar (n=85) n (%)	Servis hastaları (n=204) n (%)	Yoğun bakım hastaları (n=61) n (%)	Hayatını kaybeden hastalar (n=29) n (%)
Hiponatremi	141 (% 40,3)	118 (% 44,5)	23 (% 27,1)	87 (% 42,6)	31 (% 50,8)	18 (% 62,1)
Hipokalemi	37 (% 10,6)	33 (% 12,5)	4 (% 4,7)	23 (% 11,3)	10 (% 16,4)	5 (% 17,2)
Hipomagnezemi	83 (% 23,7)	72 (% 27,2)	11 (% 12,9)	44 (% 21,6)	28 (% 45,9)	16 (% 55,2)
Hipokalsemi	167 (% 47,7)	154 (% 58,1)	13 (% 15,3)	111 (% 54,4)	43 (% 70,5)	23 (% 79,3)
Hipokloremi	153 (% 43,7)	126 (% 47,5)	27 (% 31,8)	95 (% 46,6)	31 (% 50,8)	14 (% 48,3)



Grafik 4. Serum elektrolit bozukluklarının hastalığın şiddetine göre dağılım grafiği



Grafik 5. Hastalığın şiddetine göre ortalama nötrofil/lenfosit oranlarının dağılımı



Grafik 6. Mortalite ile nötrofil/lenfosit ilişkisini gösteren ROC eğrisi

Grafik 7. Mortalite ile nötrofil/lenfosit ilişkisini gösteren ROC analiz tablosu

Durum	Nötrofil/lenfosit oranı Ort±SS	p*	Kesim Değeri (Oran)	AUC	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
Hayatını kaybeden	43,8±124,1	0,001	>6,4	0,788	% 69	%70
Hayatta kalan	5,9±6,3					

Tablo 17. Hastaların serum elektrolitlerinin ve akut faz reaktanlarının taburculuk durumuna göre karşılaştırılması

Laboratuvar	Durum	Acil Taburcu (n=85) n (%)	Yatış Durumu (n=265) n (%)	p*
Beyaz Küre	Lökopeni	10 (% 11,8)	59 (% 22,3)	0,001
	Normal	67 (% 78,8)	147 (% 55,5)	
	Lökositoz	8 (% 9,4)	59 (% 22,3)	
Sodyum	Hiponatremi	23 (% 27,1)	118 (% 44,5)	0,017
	Normonatremi	59 (% 69,4)	139 (% 52,5)	
	Hipernatremi	3 (% 3,5)	8 (% 3)	
Potasyum	Hipokalemi	4 (% 4,7)	33 (% 12,5)	0,001
	Normokalemi	80 (% 94,1)	202 (% 76,2)	
	Hiperkalemi	1 (% 1,2)	30 (% 11,3)	
Magnezyum	Hipomagnezemi	11 (% 12,9)	72 (% 27,2)	0,001
	Normomagnezemi	74 (% 87,1)	165 (% 62,3)	
	Hipermagnezemi	0 (% 0)	28 (% 10,6)	
Total kalsiyum	Hipokalsemi	13 (% 15,3)	154 (% 58,1)	0,001
	Normokalsemi	68 (% 80)	105 (% 39,6)	
	Hiperkalsemi	4 (% 4,7)	6 (% 2,3)	
Klor	Hipokloremi	27 (% 31,8)	126 (% 47,5)	***
	Normokloremi	58 (% 68,2)	135 (% 50,9)	
	Hiperkloremi	0 (% 0)	4 (% 1,5)	
CRP	Normal	47 (% 55,3)	36 (% 13,6)	0,001
	Yüksek	38 (% 44,7)	229 (% 86,4)	
Prokalsitonin	Normal	83 (% 97,6)	217 (% 81,9)	0,001
	Yüksek	2 (% 2,4)	48 (% 18,1)	
Ferritin	Normal	79 (% 92,9)	173 (% 65,3)	0,001
	Yüksek	6 (% 7,1)	92 (% 34,7)	
D-Dimer	Normal	68 (% 80)	127 (% 47,9)	0,001
	Yüksek	17 (% 20)	138 (% 52,1)	

*: Ki Kare testi

**: p değeri alınmadı

Referans aralıklar: Beyaz küre=4,8-10,8 10⁹/L, Sodyum=136-144 mEq/L, Potasyum=3,6-5,1 mEq/L, Magnezyum=1,8-2,5 mg/dL, Total kalsiyum=8,9-10,3 mg/dL, Klor=101-111 mEq/L, CRP=0-8 mg/dL, Prokalsitonin=0-0,5 ng/dL, Ferritin=24-336 ng/mL, D-Dimer=0-0,55 ng/mL

Yoğun bakıma yatırılan hastalarda CRP, prokalsitonin, ferritin ve D-Dimer yüksekliği görülme oranı servis hastalarına göre daha yüksek saptandı (CRP için $p=0,007$ diğerleri için $p=0,001$). Serum elektrolitlerine bakıldığında ise yoğun bakıma yatırılan hastalarda hipomagnezemi görülme oranı daha yüksek saptanırken ($p=0,001$) diğer elektrolitler açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların serum elektrolitlerinin ve akut faz reaktanlarının yatırıldıkları kliniğe göre karşılaştırılması

Laboratuvar	Durum	Servis (n=204) n (%)	Yoğun bakım (n=61) n (%)	p*
Beyaz Küre	Lökopeni	48 (% 23,5)	11 (% 18)	0,001
	Normal	122 (% 59,8)	25 (% 41)	
	Lökositoz	34 (% 16,7)	25 (% 41)	
Sodyum	Hiponatremi	87 (% 42,6)	31 (% 50,8)	0,504
	Normonatremi	111 (% 54,4)	28 (% 45,9)	
	Hipernatremi	6 (% 2,9)	2 (% 3,3)	
Potasyum	Hipokalemi	23 (% 11,3)	10 (% 16,4)	0,163
	Normokalemi	161 (% 78,9)	41 (% 67,2)	
	Hiperkalemi	20 (% 9,8)	10 (% 16,4)	
Magnezyum	Hipomagnezemi	44 (% 21,6)	28 (% 45,9)	0,001
	Normomagnezemi	140 (% 68,6)	25 (% 41)	
	Hipermagnezemi	20 (% 9,8)	8 (% 13,1)	
Total kalsiyum	Hipokalsemi	111 (% 54,4)	43 (% 70,5)	-**
	Normokalsemi	87 (% 42,6)	18 (% 29,5)	
	Hiperkalsemi	6 (% 2,9)	0 (% 0)	
Klor	Hipokloremini	95 (% 46,6)	31 (% 50,8)	-**
	Normokloremini	107 (% 52,5)	28 (% 45,9)	
	Hiperkloremini	2 (% 1)	2 (% 3,3)	
CRP	Normal	34 (% 16,7)	2 (% 3,3)	0,007
	Yüksek	170 (% 83,3)	59 (% 96,7)	
Prokalsitonin	Normal	180 (% 88,2)	37 (% 60,7)	0,001
	Yüksek	24 (% 11,8)	24 (% 39,3)	
Ferritin	Normal	149 (% 73)	24 (% 39,3)	0,001
	Yüksek	55 (% 27)	37 (% 60,7)	
D-Dimer	Normal	111 (% 54,4)	16 (% 26,2)	0,001
	Yüksek	93 (% 45,6)	45 (% 73,8)	

*: Ki Kare testi

** : p değeri alınmadı

Referans aralıklar: Beyaz küre=4,8-10,8 $10^9/L$, Sodyum=136-144 mEq/L, Potasyum=3,6-5,1 mEq/L, Magnezyum=1,8-2,5 mg/dL, Total kalsiyum=8,9-10,3 mg/dL, Klor=101-111 mEq/L, CRP=0-8 mg/dL, Prokalsitonin=0-0,5 ng/dL, Ferritin=24-336 ng/mL, D-Dimer=0-0,55 ng/mL

5. TARTIŞMA

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde deniz ürünleri pazarından başlayıp geldiğimiz noktada tüm dünyada milyarlarca insanı etkileyen COVID-19 pandemisi her yönüyle çok önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Bulaştığı insanlarda her sistemi etkileyebildiği gibi vücuttaki sıvı elektrolit düzenini de etkileyebilmektedir. Biz çalışmamızda, Acil Servise başvuran COVID-19 PCR testi pozitif olan hastaların serum elektrolit seviyelerini analiz ederek COVID-19 geçirmekte olan hastaların laboratuvar verileri ve klinik durumlarını bir arada değerlendirmeyi amaçladık.

Çin'de yapılan bir çalışmada⁴⁴ 1099 COVID-19 hastasının verileri değerlendirilmiştir. Guan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucunda hastaların ortalama yaşının 47 yıl olduğu bulunmuştur.⁴⁴ Jin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortalama yaş 62 yıl olarak tespit edilmiştir.¹⁴⁹ Wang ve arkadaşlarının yaptığı ve toplam 43 farklı çalışmanın sonucunu derleyen meta analiz çalışmasında COVID-19 tanısı alan hastaların ortalama yaşı 41 yıl olarak saptanmıştır.¹⁵⁰ Rechman ve arkadaşları ABD'de COVID-19 tanısı alan 8770 hastanın verilerini derlemişlerdir. Hastaların ortalama yaşı 60 yıl olduğu saptanmıştır.¹⁵¹ Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşının 55,9 yıl olduğu saptandı. Erkek ve kadın cinsiyet arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,090$). Literatür tarandığında Wang ve arkadaşlarının meta analizi, önceden yapılmış çalışmalarının birçoğunun yaş ortalamasının 41 yıl olduğunu bizlere göstermektedir. Bu şekilde değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda saptanan yaş ortalaması önceden yapılmış çalışmalara oranla yüksek olarak tespit edildi. Bu durum, hastanemizin üçüncü basamak bir hastane olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle dış merkezlerden durumu nispeten kötü olan hastaların hastanemize yönlendirilmesi nedeniyle yaş ortalaması yükselmiştir. Çünkü COVID-19 çoğunlukla 65 yaş üstü bireylerin, gençlere göre nispeten ağır geçirdikleri bir hastalıktır.

Guan ve arkadaşlarının çalışmasında 1099 hastanın % 41,9'unun kadın cinsiyette olduğu saptanmıştır.⁴⁴ Wang ve arkadaşlarının yaptıkları meta analizde 43 çalışmada erkek hastaların oranı % 29 ila % 77 arasında değişmektedir.⁴⁴ Ortalama değer olarak ise

hastaların % 56'sının erkek olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Jin ve arkadaşlarının çalışmasında ise erkek hastaların oranı % 51 olarak bulunmuştur. Rechman ve arkadaşlarının çalışmasında erkek cinsiyet oranının % 54,3 olduğu gözlenmiştir.¹⁵¹ Bizim çalışmamızda hastaların 180'i (% 51,4) erkek cinsiyette idi. Çalışmamızda cinsiyet açısından elde ettiğimiz bu oran literatür ile benzer olarak bulunmuştur.

Guan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 30 şehirde 1099 hastanın semptomları değerlendirmeye katılmıştır.⁴⁴ Çalışma sonucunda en sık gözlenen şikayetin öksürük (% 67,8) olduğu saptanmıştır. Öksürükten sonra en sık gözlenen şikayetler sırasıyla ateş (% 43,8), halsizlik (% 38,1) ve balgam sekresyonudur (% 33,7).⁴⁴ Jin ve arkadaşlarının çalışmasında en sık başvuru şikayetin ateş olduğu (% 95,3) olduğu ve ateşin arkasından ise en sık gözlenen şikayetin öksürük (% 65,1) olduğu saptanmıştır.¹⁴⁹ Hu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalarda en sık gözlenen üç başvuru şikayeti sırasıyla ateş (% 71,6) öksürük (% 56,8) ve nefes darlığıdır (% 50,5).¹⁵² Bizim çalışmamızda en sık saptanan şikayetler sırasıyla nefes darlığı (% 52,3), öksürük (% 42,6) ve kas ağrısı (% 29,1) olarak tespit edildi. Önceden yapılmış çalışmalarda genel olarak öksürük sık gözlenen şikayetlerden biridir. Ancak diğer şikayetler çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir. Bu durumun özellikle varyantlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Guan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada herhangi bir kronik hastalığı olan hastaların oranı % 23,7'dir.⁴⁴ Kronik hastalıklar arasında en sık gözlenen ek hastalıklar ise sırasıyla hipertansiyon (% 15), diyabet (% 7,4) ve koroner arter hastalığıdır (% 2,5).⁴⁴ Rechman ve arkadaşlarının 8770 hastanın verilerini derledikleri çalışmada en sık gözlenen üç ek hastalık sırasıyla hipertansiyon (% 26), diyabet (% 18,6) ve kronik böbrek hastalığıdır (% 8,6).¹⁵¹ Jin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların % 23,3'ünde hipertansiyon, % 11,6'sında diyabet ve % 9,3'ünde koroner arter hastalığı mevcudiyeti saptanmıştır.¹⁴⁹ Bizim çalışmamızda hastaların % 61,1'inin ek hastalığı mevcuttu. Bunun nedeninin hastanemizin 3.basamak bir hastane olmasından dolayı, ek sorunları ve genel durumları daha kötü hastaların bize başvurması veya sevk edilmesi olduğunu düşünmekteyiz. En sık rastlanan ek hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (% 30,3), diyabet (% 24,6) ve koroner arter hastalığıdır (% 12,6). Genel olarak önceden yapılan derlemelerde COVID-19 hastalığının kronik hastalığı olanları tuttuğu bildirilmiştir. Genel popülasyonda hipertansiyon oranı gözlenme oranı % 21,3 ve diyabet gözlenme

oranı % 7,4 olarak tespit edilmiş olup çalışmamızda tespit ettiğimiz oranlardan düşüktür.^{153,154} Literatürde yapılan çalışmalar tarandığında en sık gözlenen hastalıkların aynen bizim çalışmamızda olduğu gibi hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı olduğu saptanmıştır. Bu yönüyle çalışmamız önceden yapılan çalışmaların çoğunluğu ile benzerlik göstermektedir.

Rechtman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların ortalama nabız değerleri 94 /dakika, ortalama vücut sıcaklığı 37 °C, ortalama solunum hızı 19 /dakika ve ortalama SpO₂ değeri % 96 olarak saptanmıştır.¹⁵¹ Bizim çalışmamızda hastaların vital bulguları değerlendirildiğinde hastaların ortalama sistolik kan basıncı 125 mmHg, ortalama diyastolik basıncı 75 mmHg, ortalama nabız değeri 95 /dk, ortalama vücut sıcaklığı 36,6 °C, ortalama solunum sayısı 23,6 /dk ve ortalama SpO₂ değeri % 94,4 olarak bulundu. Hastaların genel olarak taşikardik olduğu, ortalama solunum sayılarının yüksek olduğu saptandı. Bu durumun özellikle hastaların kan oksijen saturasyonlarının düşük olması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Elde ettiğimiz ortalama veriler önceden yapılan çalışmalar ile örtüşmekteydi. Hastaların vital bulguları ile diğer klinik verileri karşılaştırıldığında Acil Servisten taburcu edilen hastaların diyastolik kan basıncı ve oksijen saturasyonu anlamlı olarak yüksek saptanırken; ortalama nabız ve solunum hızları ise yatış yapılan hastalara göre anlamlı olarak düşük saptandı (nabız için p=0,035; diğerleri için p=0,001). Hastaların yatırıldıkları kliniklere bakıldığında ise yoğun bakıma yatan hastaların kan SpO₂ değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu ve bu duruma bağlı olarak solunum sayılarının yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,001). Bu sonuçların aynı şekilde hayatını kaybeden hastalar için de geçerli olduğu saptandı. Rechtman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde mortalite tahmininde kullanılması muhtemel en önemli parametreler arasında yaş faktöründen sonra solunum sayısı ve kan SpO₂ düzeyi olduğu gözlenmiştir.¹⁵¹ Bu yönüyle çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Guan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yoğun bakım yatış oranı tüm hastalar içinde % 5 düzeyindeydi.⁴⁴ Hastaların yaklaşık % 6,4'si hastaneye yatırılmadan taburcu edilmiştir ve yaklaşık % 88,6'sı ise ilgili servislere yatırılmıştır.⁴⁴ Yatırılan hastaların ortalama yatış süreleri 12 gün olarak tespit edilmiştir. Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada toplam 99 COVID-19 hastası değerlendirilmiştir. Bu hastaların ortalama yatış süresi 33 gün olarak saptanmıştır ve ağır pnömonili olguların yatış sürelerinin ortalama 25 gün olduğu saptanmıştır.¹⁵⁵ Yapılan bir meta-analizde hastaların ortalama yatış

süreleri incelenmiştir.¹⁵⁶ Toplam 52 farklı çalışmanın verilerini derleyen bu analizde ortalama yatış süreleri 5 ila 29 gün arasında bulunmuştur. Yalnızca bir çalışmada 50 günden fazla ortalama yatış süresi tespit edilmiştir ancak bu çalışmada durumu kritik olan 5 hasta değerlendirilmiştir.¹⁵⁶ Yoğun bakımda yatan hastalarda ise ortalama yatış süreleri 5 ile 19 gün arasında değişmekteydi. Yatış sürelerinin hayatını kaybeden ve hayatta kalan hastalar için farklılık göstermediği saptanmıştır.¹⁵⁶ Bizim çalışmamızda hastaların % 24,3'ünün Acil Servisten direkt olarak taburcu edildiği; % 17,4'ünün yoğun bakımlara ve % 58,3'ünün ise ilgili servislere yatırıldığı saptandı. Yoğun bakımlara yatırılan hastaların hastanede anlamlı olarak daha uzun süreler yattığı saptandı (p=0,001). Yoğun bakıma yatan hastalar arasında ise hayatını kaybeden hastaların yatış sürelerinin anlamlı olarak daha kısa olduğu gözlemlendi (p=0,016). Hayatını kaybeden hastalar ortalama 9,9 gün içinde hayatını kaybetmiştir. Bizim çalışmamızda yatış süreleri ile akut faz reaktanlarının ilişkili olduğu gözlemlendi. Akut faz reaktanı yüksekliği saptanan hastaların daha uzun süreler yattığı saptandı. Çalışmamızda elde edilen yatış süreleri ile ilgili veriler önceden yapılmış çalışmalarda elde edilen aralıklarla uyumlu olarak saptandı. Özellikle durumu ağır olan ve yoğun bakıma yatan hastaların yatış sürelerinin uzaması da literatür verileri ile benzer bulundu.

Guan ve arkadaşları çalışmalarında COVID-19 hastalarının laboratuvar verilerini de değerlendirmişlerdir. Hastaların ortalama beyaz küre (WBC) sayıları $4,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak saptanmıştır.⁴⁴ Hastaların ortalama trombosit sayıları $168 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak bulunmuştur. Ortalama hemoglobin değerleri ise 13,4 g/dl olarak saptanmıştır.⁴⁴ Jin ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların ortalama WBC sayıları $6,8 \times 10^3/\mu\text{l}$, ortalama hemoglobin değerleri 12,9 g/dL, ortalama trombosit sayıları $225 \times 10^3/\mu\text{l}$, ortalama nötrofil sayıları $5,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve ortalama lenfosit sayıları ise $1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak saptanmıştır.¹⁴⁹ COVID hastaların nötrofil oranı artmakta ve lenfosit oranı azalmaktadır. Böylelikle nötrofil lenfosit oranının yüksek olması hastalığın şiddeti ile ilgili bize bilgi vermektedir. Harbalıoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada nötrofil/lenfosit oranının hastalığın şiddetini tahmin edebileceği gösterilmiştir.¹⁵⁷ COVID-19 ile ilgili yapılmış onlarca çalışma da bu durumu desteklemektedir.¹⁵⁸⁻¹⁶¹ Bizim çalışmamızda hemogram verilerini değerlendirdiğimizde ortalama WBC sayılarının $8,1 \times 10^3/\mu\text{l}$, ortalama hemoglobin değerlerinin 12,9 g/dL, ortalama trombosit sayılarının $224,2 \times 10^3/\mu\text{l}$, ortalama nötrofil sayılarının $6,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve ortalama lenfosit sayılarının ise $1,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ olduğu tespit edildi. Çalışmamızda elde edilen

hemogram verileri literatürde saptanan veriler ile çok büyük benzerlik göstermektedir. Özellikle bu hastalarda lenfosit sayısı ortalamalarının alt sınıra yakın olduğu, nötrofil sayısı ortalamalarının ise üst sınıra yakın olduğu görüldü. Çalışmamızda hastalığın şiddeti arttıkça nötrofil/lenfosit oranının arttığı tespit edildi. Özellikle bu oranının 6,4'ün üstüne çıkması durumunda mortalite % 69 sensitivite ve % 70 spesifisite ile tahmin edilebilmektedir. Çalışmamızda toplanan hasta sayısı yeterli olmadığından literatürde saptanan sensitivite ve spesifisite değerlerinden daha düşük değerlere ulaşıldı. Çalışmamızda da önceden yapılmış birçok çalışma gibi mortalitenin en önemli tahmin edicilerinden birisinin nötrofil/lenfosit oranı olduğu bulundu.

Guan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akut faz reaktanlarının yüksekliğini değerlendirmişlerdir.⁴⁴ CRP yüksekliği olan hastaların oranı % 60 civarında iken prokalsitonin yüksekliği olan hastaların oranı % 5,5 olarak saptanmıştır.⁴⁴ Guan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D-Dimer yüksekliği olan hastaların oranı % 46,4 olarak saptanmıştır.⁴⁴ Jin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortalama CRP seviyelerine bakıldığında ortalama CRP düzeyinin 52,3 mg/L olduğu saptanmıştır.¹⁴⁹ Hu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastalığın ağırlığı ile prokalsitonin düzeylerini karşılaştırmışlardır ve hastalığın seyri ağırlaştıkça prokalsitonin seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir.¹⁵² Herold ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akut faz reaktanları değerlendirilmiştir.¹⁶² Hastaların ortalama CRP seviyeleri 36 mg/L, ortalama ferritin seviyeleri 703 ve ortalama D-Dimer seviyeleri ise 0,7 olarak saptanmıştır.¹⁶² Özellikle CRP seviyeleri ile hastalığın prognozu arasında ilişki saptanmıştır.¹⁶² Chen ve arkadaşlarının çalışmasında hayatını kaybeden ve kaybetmeyen hastaların laboratuvar verilerine bakılmıştır ancak istatistiksel açıdan değerlendirilmemiştir.¹⁶³ Bu çalışmada ortalama CRP değeri 53,4 mg/L olarak saptanmış olup hayatını kaybeden hastalarda hayatını kaybetmeyenlere göre yüksek tespit edilmiştir. Prokalsitonin değeri yüksekliği olan hastaların oranı hayatını kaybedenlerde % 36 iken hayatta kalanlarda % 2 olarak tespit edilmiştir.¹⁶³ Ferritin değerlerine bakıldığında ise hayatını kaybeden hastalarda ortalama ferritin değerleri 1418 µg/L ve hayatını kaybetmeyen hastalarda ise 481 µl/L olarak bulunmuştur.¹⁶³ Bizim çalışmamızda yatış yapılan hastalar ve taburcu edilen hastalar karşılaştırıldığında yatış yapılan hastaların prokalsitonin, CRP, ferritin ve D-Dimer değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p=0,001). Yoğun bakıma yatırılan hastalara bakıldığında ise CRP, ferritin ve D-Dimer değerlerinin servise yatırılan

hastalardan yüksek olduğu bulunmasına rağmen ortalama prokalsitonin değerleri servise yatan hastalarda anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0,001$). Ancak bu durum ile ilgili derinlemesine analiz yapıldığında prokalsitonin yüksekliği saptanan hastaların oranının yoğun bakıma yatırılan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Akut faz reaktanlarının enfeksiyonun takip göstergeleri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastalığın seyrinde kullanılması ve yüksekliğinin prognoz açısından kötü bir faktör olduğu önceden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yönüyle çalışmamızda elde ettiğimiz veriler literatür ile uyum göstermektedir.

Genel olarak tüm hastaların serum elektrolit düzeyleri incelendiğinde en sık gözlenen elektrolit bozukluğunun hiponatremi olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, COVID-19 olan hastalarda ADH salgısının artmasına yol açabilecek diğer nedenin, gastrointestinal sistem (ishal veya kusma) yoluyla sıvı kaybı veya sıvı alımının azalması olabileceği belirtilmiştir.¹⁶⁴ Vücutta oluşan sıvı kaybı ADH salgılanmasının artmasına yol açmaktadır.¹⁶⁴ Ayrıca ishal veya kusma yoluyla oluşan kayıp, hiponatreminin şiddetlenmesine sebep olmaktadır. Aynı çalışmada COVID-19 ve ishali olan hastaların yaklaşık % 60'ının orta derecede hiponatremiye sahip olduğunu bildirilmiştir. Bağırsak epitel hücrelerinde görülen viral replikasyon da hiponatremiyi artırmaktadır.¹⁶⁵ Sonuç olarak, ishali olan bazı COVID-19 hastalarında hem dışkı ile sodyum kaybının hem de gelişen UADHS'nin birlikte hiponatremiden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.¹⁶⁶ COVID-19 hastalarında gözlenen hiponatreminin etyolojisini araştırmaya yönelik yapılan Çin'de yürütülen bir çalışmada, COVID-19 tanısı konan hastaların özellikleri ve sodyum dengesi bozuklukları değerlendirilmiştir.¹⁶⁷ Bu çalışmada COVID-19 teşhisi konan 1254 hastanın verileri analiz edilmiştir. Bu hastaların % 9,9'unda hiponatremi saptanmıştır.¹⁶⁷ Bu çalışmada; yaşlılarda, komorbid hastalığı olanlarda ve pnömonik infiltrasyonları bulunanlarda hiponatremi sıklığının arttığı görülmüştür. Yapılan çalışmaya göre, ishal veya kusma ile gastrointestinal sistemden sodyum kayıpları hiponatremiyi sadece küçük bir hasta grubunda açıklayabilmektedir çünkü çalışmadaki hastalar arasında ishal oranı % 8,7 ve kusma oranı ise % 3,3 olarak bulunmuştur.¹⁶⁷ Bununla birlikte, bu çalışmaya dahil edilen ve hiponatremi gelişen hastalarda başlıca gözlemlenen ek patolojinin yüksek BUN ve kreatinin seviyeleri ile seyreden böbrek yetmezliği olduğu saptanmıştır. COVID-19 ve hiponatremisi olan hastaların genellikle ileri yaşta bireyler olmasından kaynaklı olarak, bu hastaların önceden böbrek fonksiyon

bozukluğu olması da olası bir faktör olarak görülmektedir. Ayrıca, bu hastalarda karaciğer fonksiyonu ve serum albümin seviyeleri normal olarak saptanmıştır. Bu durum nefrotik veya hepatik etiyolojiye bağlı hipervolemik hiponatremi olasılığını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında görülen hiponatreminin en sık sebebinin UADHS olduğu görülmüştür. Bu hastalarda UADHS'ye katkıda bulunabilecek olası nedenler arasında pozitif basınçlı ventilasyon kullanımı (ADH sekresyonunun ozmotik olmayan stimülasyonu ile), antibiyotik ve kortikosteroid kullanımının da yer alabileceği belirtilmiştir.¹⁶⁷ Şu ana kadar yapılan bazı çalışmalara göre, hiponatremisi olan COVID-19'lu hastalar, hiponatremisi olmayan hastalara kıyasla daha kötü prognoza sahiptir.⁷⁸ Yapılan bir araştırmada, hiponatremisi olan COVID-19 hastalarının hastaneye kabul, yoğun bakım ünitesine transfer, mekanik ventilasyon kullanımı ve ölüm oranlarının, hiponatremisi olmayan gruba kıyasla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (% 34'e karşı % 14).¹⁶⁸ Anderson ve arkadaşları günlük yaşamda hiponatremi saptanma insidansını % 1 olarak tespit etmişlerdir.¹⁶⁹ Baran ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaneye yatan hastalarda hiponatremi görülme oranı % 67 olarak saptanmıştır.¹⁷⁰ Hoorn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaneye yatırılan hastalarda hiponatremi gözlenme oranı % 16 iken durumu ağırlaşan hastalar arasında hiponatremi gözlenme oranı % 46 olarak saptanmıştır.¹⁷¹ Devita ve arkadaşları ise yoğun bakıma kabul edilen hastalarda hiponatremi oranını % 30 olarak tespit etmişlerdir.¹⁷² Beş yıllık takip yapılan bir çalışmada ise yoğun bakıma kabul anında hiponatremi gözlenme oranının % 14 olduğu bulunmuştur.¹⁷³ Lee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise Acil Servise başvuran hastalarda hiponatremi oranının % 4 olduğu bulunmuştur.¹⁷⁴ Yalnızca COVID hastalarını değerlendiren çalışmalara bakıldığında Guan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada COVID-19 hastalarının serum elektrolitlerini de değerlendirmişlerdir.⁴⁴ Hastaların ortalama sodyum değerleri 138 mmol/L olarak saptanmıştır.⁴⁴ New York'ta 55 organ nakli hastası da dahil olmak üzere hastanede yatan 5.700 COVID-19 hastasını içeren bir başka çalışmada, ortalama serum sodyum seviyesi 136 mmol/L (133-138 mmol/L) olarak saptanmıştır.¹⁷⁵ De Carvalho ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 290 COVID-19 hastası değerlendirilmiştir ve bu hastaların % 31,7'sinin hiponatremik olduğu saptanmıştır.³ Choi ve arkadaşlarının SARS-CoV hastaları üzerinde yaptıkları bir araştırmada 267 hastanın % 60'ında hiponatremi saptanmıştır.¹⁷⁶ Mousavi ve arkadaşları 4542 COVID-19 hastasının verilerini

derlemişlerdir ve özellikle serum sodyum, kalsiyum ve potasyum değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.¹⁷⁷ Bizim çalışmamızda bilgileri derlenen 350 hastada hiponatremi görülme oranı % 40,3 olarak saptandı. Bulantı kusma saptanan hastaların oranı %3,1, ishal saptanan hastaların oranı % 4,3 olarak bulundu. Taburcu olan hastalarda bu oran % 27,1 iken servise yatan hastalarda %42,6, yoğun bakıma yatan hastalarda %50,8 ve hayatını kaybeden hastalarda % 62,1 olarak tespit edildi. Bu durum bize hastalığın şiddeti arttıkça hiponatremi görülme oranının arttığını göstermektedir. Acil Servisten taburcu olanlarla yatış yapılanlar arasında hiponatremi görülme oranları karşılaştırıldığında yatış yapılan hastalarda hiponatremi görülme oranlarının daha yüksek olduğu saptandı (p=0,017). Servis hastaları ile yoğun bakım hastaları hiponatremi görülme oranları açısından karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark anlamlı olarak saptanmadı (p=0,504). Hiponatremi görülme oranı ile yatış süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,187). Taburcu olan hastaların, yatış yapılan hastalara göre serum sodyum değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (p=0,005). Ancak servis ve yoğun bakımda yatan hastaların serum sodyum değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,873). Aynı şekilde hayatını kaybeden hastalar ile hayatta kalan hastalar da serum sodyum değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0,072). Hiponatremi ile ilgili önceden yapılmış çalışmalar ve bizim çalışmalarımızda elde ettiğimiz veriler birlikte değerlendirildiğinde; hiponatremi görülme oranının hastaneye başvuran hastalar arasında topluma göre daha yüksek oranda gözlemlendiği saptandı. Hastalık şiddeti arttıkça ise hiponatremi oranının giderek arttığı saptandı. Önceden yapılmış çalışmalara baktığımızda hastalarda COVID-19 olsun veya olmasın hastane yatışları sırasında hiponatremi saptanma oranının arttığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler de literatürde saptanan verilerle örtüşmektedir. Hiponatreminin en sık gözlenen elektrolit bozukluğu olduğu bir literatür verisi olarak karşımıza çıkmaktadır ancak bizim çalışmamızda kalsiyum ve klor eksikliği hiponatremiden daha sık gözlenmiştir. Çalışmamız bu yönüyle literatürden ayrılmaktadır.

Genel popülasyon değerlendirildiğinde kardiyak hastalığı olanlarda hipokalemi gözlenme oranı % 17 olarak saptanmıştır.¹⁷⁸ Hastaneye yatırılan hastalarda hipokalemi gözlenme oranı % 24 olarak bulunmuş olup diüretik kullanan hastalarda bu oran % 40'ı geçebilmektedir.¹⁷⁸ Hipokalemi, COVID-19 hastaları arasında yüksek bir prevalansta tespit edilmektedir (% 62'ye kadar). COVID-19 hastalığının şiddeti potasyum

eksikliğinin miktarı ile ilgilidir. Yapılan bir çalışmada hastaların % 60'tan fazlasında hipokalemi gözlendiği ve hastaların % 10'undan azından serum potasyum düzeyinin 4 mEq/L'nin üstünde olduğu gözlenmiştir.¹⁷⁹ Bu değer ise miyokard disfonksiyonu olan hastalar için gereken değerdir. Toplamda, tüm hastaların % 11'inde ve şiddetli hipokalemi olanların % 28'inde metabolik alkaloz saptanmıştır.¹⁷⁹ Bu alışma, hipokaleminin gastrointestinal potasyum kaybına bağlı olmadığını, çünkü hastaların sadece küçük bir kısmında gastrointestinal semptomların olduğunu, diyare olan ve olmayanlarda serum potasyumu arasında anlamlı bir fark olmadığını ve önemli derecede üriner potasyum kaybı olduğunu göstermiştir.¹⁷⁹ Sonuç olarak artan gastrointestinal kayıp ve idrardan K⁺ kaybı, COVID-19 hastalarında hipokaleminin nedenleridir, ancak gastrointestinal kayıp, idrar ile kayba göre daha az etkiye sahiptir.¹⁸⁰ Guan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada COVID-19 hastalarının ortalama potasyum değerlerini 3,8 mEq/L olarak bulmuşlardır.⁴⁴ Chen ve arkadaşları toplam 274 COVID-19 hastasının verilerini derlemişlerdir.¹⁶³ Bu hastaların potasyum değerlerine bakıldığında ortalama kan potasyum değerleri 4,1 mmol/L olarak bulunmuştur. Tüm hastalarda hipokalemi görülme oranı % 11 iken hiperkalemi görülme oranı ise % 12 olarak saptanmıştır. Hayatını kaybeden hastalarda hiperkalemi görülme oranı % 22 olarak saptanmıştır. İstatistiksel açıdan bu değerler karşılaştırılmamış olsa da hayatını kaybetmeyen hastalarda hiperkalemi görülme oranı % 4 olarak tespit edilmiştir.¹⁶³ Daha önce de bahsedildiği gibi Mousavi ve arkadaşlarının çalışmasında potasyum seviyeleri ile mortalite arasında bir ilişki saptanmıştır. Ancak bu çalışmada hipokalemi ile değil hiperkalemi ile mortalitenin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.¹⁷⁷ Sarvazad ve arkadaşları COVID-19 hastalarında serum elektrolit değerlerini incelemişlerdir.¹⁸¹ çalışma sonucunda yoğun bakıma yatırılan hastalarda % 8,7 oranında hiperkalemi ve %8,7 oranında hipokalemi gözlendiği saptanmıştır. Tüm hastalarda ise hipokalemi gözlenme oranı % 9 iken hiperkalemi gözlenme oranı % 4,8 olarak gözlenmiştir.¹⁸¹ Malieckal ve arkadaşlarının 10.000'den fazla COVID hastasının verilerini derlediği çalışmada hipopotasemi gözlenme oranı % 11,7 iken hiperpotasemi gzleneme oranı % 6,6 olarak tespit edilmiştir.¹⁸² Bizim alışmamızda tüm COVID-19 hastaları arasında hipokalemi gözlenme oranı % 10,6 iken hayatını kaybeden hastalarda bu oran % 17,2'ye kadar yükselmektedir. Taburcu olan hastalarda hipokalemi gözlenme oranı %4,7, servise yatan hastalarda hipokalemi gözlenme oranı %11,3 ve yoğun bakıma yatan hastalarda hipokalemi gözlenme oranı

%16,4 olarak bulundu. Yoğun bakıma yatan hastalarda ve hayatını kaybeden hastalarda hiperkalemi gözlenme oranları hipokalemi gözlenme oranları ile birebir aynı bulundu. Potasyum seviyeleri ile hastaneye yatış süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hayatını kaybeden hastalara baktığımızda ise hiperkalemi gözlenen hastaların diğer gruplara göre anlamlı olarak daha kısa sürelerde hayatını kaybettiği gözlemlendi. Hastaların taburcu olma durumu, servis veya yoğun bakıma yatma durumu ve hayatını kaybetme durumu ile potasyum seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların potasyum düzeylerine göre sınıflandırıldığında ise yatış yapılan hastalarda hiperkalemi ve hipokalemi gözlenme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). Yoğun bakıma yatırılan hastalar servis hastaları ile karşılaştırıldığında ise hiperkalemi ve hipokalemi gözlenme sıklığı açısından servis hastaları ile anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. Önceden yapılan çalışmalar derinlemesine incelendiğinde COVID-19 saptanan hastalarda hipokaleminin fazla gözlemlendiği çalışmalar mevcut olmakla birlikte hiperkaleminin de daha yüksek oranlarda gözlemlendiği ve mortalite ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur.^{163,177,179,181} Hiperkalemi özellikle yoğun bakım yatışlarında böbrek yetmezliği gelişmesinden sonra gözlenen ve mortaliteyi oldukça artıran bir durumdur. Bu nedenle hiperkaleminin özellikle yoğun bakım yatışı gerçekleştikten sonra gerçekleşen bir durum olduğunu ve ilk başvuru anında hastaları değerlendiren çalışmalarda hipokaleminin daha yaygın olarak saptandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda potasyum ile ilgili elde ettiğimiz veriler önceden yapılan çalışmaların bir kısmı ile uyumlu bulunmuştur.

Magnezyum ile ilgili olarak genel olarak gözlenen bozukluk hipomagnezemiştir. Hipomagnezeminin genel popülasyonda görülme oranı % 2,5 ile % 15 arasında değişmektedir.¹⁸³ Yoğun bakıma yatırılan hastalardan medikal tedavi alanlarda % 65 oranında ve ameliyat yapılan hastalarda % 90 oranında hipomagnezemi sıklığı saptanmıştır.¹⁸⁴ Rubeiz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yoğun bakıma yatan hastalarda hipomagnezemi görülmesi durumunda mortalite oranlarının iki kattan daha fazla arttığı saptanmıştır.¹⁸⁵ Klinik olarak hipomagnezeminin; hipokalemi ve hipokalsemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hipokaleminin düzeltilmesi için aynı zamanda hipomagnezeminin de düzeltilmesi önerilmektedir.¹⁸⁶ Toplam 701 COVID-19 hastasının değerlendirildiği bir çalışmada proteinürisi, hematürisi veya akut böbrek hasarı olan hastaların ölüm oranının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.¹⁴⁵ Diyabetli hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu geliştirme riski yüksektir.^{187,188} Diyabetli

COVID-19 hastalarının ölüm oranı % 7,3'tür ve bu da toplam ölüm oranı olan % 2,3'ten önemli ölçüde yüksektir.¹⁴⁶ Magnezyum eksikliği, böbrek hastalığı ve diyabet dahil olmak üzere kronik tıbbi hastalıkları olan hastalarda bulunur.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Bu nedenle, magnezyum eksikliği, COVID-19 hastasının durumunun daha da kötüleşmesinin nedenlerinden biri olabilir. Magnezyum takviyesi, akut böbrek hasarını iyileştirmede,¹⁹²⁻¹⁹⁴ diyabetik hastalarda kan şekerini kontrol etmede¹⁹⁵ faydalı bir rol oynamaktadır. COVID-19 hastalarına koroner arter Hastalığı ve hipertansiyon sık olarak eşlik etmektedir.^{44,196} Çin'de yapılan ve 72.314 vakayı kapsayan bir çalışmada, eşlik eden hastalıkları olanlarda ölüm oranının yükseldiğini göstermektedir (kardiyovasküler hastalık için % 10,5, hipertansiyon için % 6,0, genel vaka-ölüm oranı % 2,3'tür).¹⁴⁶ Ayrıca, COVID-19 salgını, belirgin semptom ve interstisyel pnömoni belirtileri olmasa bile ciddi ventriküler disfonksiyona yol açmaktadır.¹⁹⁷ Magnezyum, düz kas kasılmasını inhibe eder ve sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basıncını düşürür.^{198,199} Bu etkiyi; sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımının inhibisyonu, potasyum kanalının aktive edilmesi yoluyla kalsiyum iyonunun¹⁹⁹⁻²⁰² veya endotelden türetilen NO seviyesinin artırılması²⁰³ yönünde etki ederek gerçekleştirmektedir. Ayrıca magnezyum; norepinefrin salınımını inhibe etmek için N-tipi kalsiyum kanalını bloke etmektedir.¹⁹⁹ Magnezyum takviyesi tedavisi kan basıncını düşürebilir, atriyal fibrilasyon riskini azaltabilir, subklinik ateroskleroza iyileştirebilir ve diğer çeşitli kardiyovasküler hastalıkları önleyebilir.^{198,199,204} Bu sonuçlar, magnezyumun solunum semptomlarını kontrol ederken, kardiyak komplikasyonları veya komorbiditeleri olan çok sayıda hastada kardiyovasküler semptomların kontrolünü de aldığını göstermektedir. Sarvazad ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakıma yatırılan COVID-19 hastalarının % 50'sinde hipomagnezemi saptanmıştır.¹⁸¹ Yoğun bakıma yatırılan hastalarda hipomagnezemi olup hipermagnezemi görülme oranının ayaktan tedavi alan COVID-19 hastalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir.¹⁸¹ Tan ve arkadaşlarının çalışmasında D vitamini, magnezyum ve B₁₂ vitamini replasmanı yapılan hastaların yoğun bakımlarda daha az oranda oksijen desteğine ihtiyaç duydukları saptanmıştır.²⁰⁵ COVID-19 hastalarında magnezyum düzeyleri ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Ancak 2003 yılında SARS hastalarının % 57'sinde hipomagnezemi ve % 70'inde hipokalsemi olduğu gösterilmiştir.²⁰⁶ Tang ve arkadaşlarının yaptıkları meta analizde orta ve şiddetli COVID-19 hastalarında genellikle hipomagnezeminin görüldüğü saptanmıştır ve bu hastalarda

magnezyum takviyesi önerilmiştir.²⁰⁷ Soliman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yoğun bakıma yatan hastalarda hipomagnezemi gelişmesi durumunda sepsis sıklığının arttığı, çoklu organ yetmezliği gelişme oranlarının ve mortalite oranlarının arttığı saptanmıştır.²⁰⁸ Hipermağnezemi ile ilgili çok fazla çalışma mevcut değildir ancak Stevens ve arkadaşlarının çalışmasında hipermağnezemi gözlenen şiddetli COVID-19 hastalarında mortalitenin iki katına çıktığı saptanmıştır.²⁰⁹ Bizim çalışmamızda hipomagnezemi görülme oranı tüm hastalarda % 23,7 olarak saptandı. Taburcu edilen hastalarda hipomagnezemi görülme oranı % 12,9, yoğun bakıma yatırılanlarda % 45,9 ve hayatını kaybedenlerde ise % 55,2 olarak tespit edildi. Magnezyum düzeyleri ile yatış süreleri arasında fark gözlenmedi ancak hayatını kaybeden hastaların hayatını kaybedene kadar geçen sürenin hipermağnezemi saptanan grupta anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,048$). Magnezyum düzeyleri ile taburculuk durumu veya yatış yapılan klinik durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Hayatını kaybeden hastaların magnezyum düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p=0,024$). Ayrıca yoğun bakıma yatırılan hastalarda hipomagnezemi gözlenme oranının anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Önceden yapılan çalışmalarda magnezyum düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki ortaya konmuştur.²⁰⁸ Ayrıca yoğun bakım hastalarında hipomagnezemi sıklığının % 90'lara kadar çıktığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹⁸⁴ COVID-19 ve magnezyum ilişkisi açısından literatürde saptanan verilere paralel sonuçlar elde ettik. Bu yönüyle çalışmamız önceden yapılmış çalışmalar ile benzer sonuçları vermiştir.

Mousavi ve arkadaşlarının çalışmasında serum elektrolitleri incelendiğinde özellikle hipokalseminin mortaliteyi artıran faktörlerden birisi olduğu gözlenmiştir.¹⁷⁷ Hipokalsemi yoğun bakım hastalarının % 80-90'ını etkileyebilmektedir.¹⁸⁶ Önceden gerçekleşen SARS, MERS ve Ebola salgınlarında yatan hastalarda % 60 ila % 70'inde hipokalsemi gözlenmiştir.¹⁰⁰ Özellikle hipokalsemi gözlenmesi yoğun bakım hastalarında artan mortalite ile ilişkili bulunmuştur.²¹⁰ Cappellini ve arkadaşlarının çalışmasında Acil Servise başvuran ve sürüntü örneği alınan hastaların serum kalsiyum düzeyleri değerlendirilmiştir.²¹¹ COVID-19'da hipokalsemi oldukça belirgindir ve hastaneye başvuran hastaların % 60'ında veya daha fazlasında bildirilmektedir.^{100,101,212} Hastaneye yatmanın kendisi de hipokalsemi için güçlü bir risk faktörüdür. Daha uzun hastanede yatışlar; mekanik ventilasyon, yoğun bakım ünitesine yatış ve mortalite ile

ilişkilidir.^{101,212} Bu nedenle hipokalseminin derecesi, hastalık prognozunun sağlam bir ölçüsünü temsil etmektedir.^{100,101} Bu yüzden yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltmak için kalsiyum takviyesi önerilmektedir.^{100,213} Filippo ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarında yaptıkları çalışmada yatan hastalarda % 79,8 oranında hipokalsemi gözlenmektedir.¹⁰⁰ Ayrıca hastanede yatan hastaların kalsiyum düzeylerinin yatış yapılmayanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi.¹⁰⁰ Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 107 COVID-19 hastasının verileri retrospektif olarak incelenmiştir.¹⁰¹ Bu değerlendirme sonucunda hastaların % 62,6'sında hipokalsemi olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda en sık gözlenen elektrolit bozukluğu hipokalsemidir. Tüm hastaların yaklaşık % 47,7'sinde hipokalsemi saptandı. Özellikle yatış yapılan (%58,1) ve hayatını kaybeden hastalarda da (%79,3) en sık hipokalsemi gözlenmektedir. Hayatını kaybeden hastalarda % 79,3 oranında hipokalsemi saptandı. Servis hastalarında hipokalsemi gözlenme oranı %54,4 ve yoğun bakım hastalarında hipokalsemi gözlenme oranı %70,5 olarak saptandı. Yatış süreleri ve kalsiyum arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Kalsiyum düzeylerinin yatış yapılan hastalarda taburcu olanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi (p=0,001). Yoğun bakıma yatırılan hastalarda serviste yatanlara göre ve hayatını kaybeden hastalarda ise sağ kalanlara göre ortalama kalsiyum değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,001). Ancak yine de yoğun bakıma yatırılan hastalarda hipokalsemi gözlenme oranının anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,001). Önceden yapılmış çalışmalar yoğun bakım hastalarında hipokalsemi gözlenme oranının önemli oranda arttığını göstermektedir. Hipokalseminin yoğun bakım hastalarında mortaliteyi artırdığına dair çalışmalar mevcuttur.²¹⁰ Bu durum COVID-19 hastaları için de geçerlidir. Önceden yapılmış çalışmalarda da COVID-19 hastalarında en sık gözlenen elektrolit bozukluğunun hipokalsemi olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^{100,101} Bizim çalışmamızda da hipokalsemi hayatını kaybeden hastalarda en sık gözlenen elektrolit bozukluğudur. Kalsiyum ile ilgili çalışmamızda elde ettiğimiz veriler genel olarak literatür ile benzerlik göstermektedir.

Guan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tüm hastaların ortalama klor değerleri 102,9 mEq/L olarak saptanmıştır.⁴⁴ Kalp yetmezliği ve sepsis tanıları ile takip edilen hastalarda klor düzeyleri oldukça önemlidir. Hipokloremi yoğun bakım hastalarında daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmektedir.²¹⁴ Ayrıca klorun besin ve mineral emilimi

üzerindeki fonksiyonları düşünüldüğünde, COVID-19 hastası olan ve hipokloremisi olan hastalarda, klor düşüklüğünün emilim bozuklukları ve malnütrisyonu artırıcı yönde katkısı olabilir. Literatürde klor ve COVID-19 ilişkisini inceleyen yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Covid-19 hastalarında genel olarak diğer serum elektrolitlerini daha sık olarak odaklanılmıştır. Valga ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipokloremisi olan COVID hastalarında pnömoni saptanma durumu ve yoğun bakıma yatış oranları daha yüksek saptanmıştır.²¹⁴ İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına rağmen, klor seviyesi daha düşük olan hastalarda da daha yüksek mortalite gözlenmiştir.²¹⁴ Malieckal ve arkadaşları COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 10.385 hastanın serum elektrolit değerlerini incelemiştir. Çalışma sonucunda hiponatremiden (% 37,5) sonra en sık gözlenen serum elektrolit bozukluğunun hipokloremi (% 26) olduğu gözlenmiştir.¹⁸² Bizim çalışmamızda başvuru anında hipokalsemiden sonra en sık gözlenen elektrolit bozukluğu hipokloremidir (% 43,7). Servis hastalarında %46,6 oranında ve yoğun bakım hastalarında %50,8 oranında hipokloremi gözlenmektedir. Hayatını kaybeden hastalarda ise hipokloremi gözlenme oranı ise % 48,3'tür. Hastalık seyri ağırlaştıkça hipokloremi gözlenme düzeyinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Normokloremik hastaların hipo-hiperkloremik hastalardan anlamlı seviyede daha kısa süreler hastanede yattığı saptandı. Hastanın taburculuk durumu veya yattığı kliniğe göre klor düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir bulgu tespit edilmedi.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılıklarından birisi tek merkezli yapılmış bir çalışma olmasıdır. Dış merkezlerden kliniğimize sevk edilen hastaların serum elektrolitleri ile ilgili bir tedavi alıp almadığı veya aldıysa hangi tedaviyi aldığı bilinmemektedir. Bu nedenle hastaların serum elektrolit düzeyleri üzerine etkili olabilecek bu faktör göz ardı edilmek durumunda kalındı. Ek olarak hastalarımızda ek hastalık görülme oranı literatüre göre daha yüksek oranda bulunmuş olup, bu hastaların rutin olarak kullandıkları ilaçlar da serum elektrolit seviyelerini değiştirebilir ve bu da çalışmamızı etkileyebilir. Ayrıca başvuru sırasında kan sonuçlarında eksiklik olan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini sağlamayan birçok hasta çalışma dışı bırakıldı. Acil Servisten tarafımızca taburcu edilen hastaların taburcu olduktan sonraki durumları bu çalışmada bakılmadığı için, bu hastaların daha sonra hastanemize veya başka hastaneye yatmış olma ihtimali de çalışmamız kısıtlılıklarından biridir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda toplam 350 hastanın verileri değerlendirildi.
2. Hastaların % 51,4'ünün (n=180) erkek cinsiyette olduğu ve tüm hastalarda ortalama yaşı 55,9 yıl olduğu saptandı. Kadın ve erkek hastalarda ortalama yaş olarak anlamlı farklılık yoktu.
3. Hastaların Acil Servise başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık gözlenen üç şikayetin sırasıyla nefes darlığı (n=183; % 52,3), öksürük (n=149; % 42,6) ve kas ağrısı (n=102; % 29,1) olduğu gözlemlendi.
4. Toplam 214 hastanın (% 61,1) ek hastalığı mevcut idi. En sık gözlenen ek hastalıklar hipertansiyon (n=106; % 30,3) ve diyabet (n=65; % 24,6) ve koroner arter hastalığıdır (n=44; % 12,6). Toplam 31 hastada (%8.9) malignite mevcuttu.
5. Gebe olan dört hastanın verileri ayrıca değerlendirildi. Gebelerin ikisinin taşikardik olduğu ve tamamının takipneik olduğu saptandı. Bir gebede hiponatremi, iki gebede hipokalemi, bir gebede hipomagnezemi ve iki gebede hipokalsemi gözlemlendi.
6. Tüm hastaların % 24,3'ü (n=85) Acil Servisten direkt olarak taburcu edildi. Hastaların % 58,3'ü (n=204) ilgili servislere ve % 17,4'ü (n=61) yoğun bakımlara yatırıldı.
7. Hastaların ortalama yatış süresi 9,1 gün olarak bulundu. Yoğun bakıma yatan hastaların ortalama yatış süresi ise 12,2 gün ve serviste yatan hastaların ortalama yatış süreleri 8,2 gün olup yoğun bakımda yatan hastaların ortalama yatış süreleri serviste yatanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,001).
8. Çalışmamızda mortalite ile en ilişkili göstergelerden birisinin nötrofil/lenfosit oranı olduğu bulundu. Taburcu olan hastalarda ortalama nötrofil/lenfosit oranı 3,3 iken yoğun bakıma yatırılan hastalarda bu oran ortalama 26,5 ve hayatını kaybeden hastalarda ise ortalama 43,8 olarak saptandı. Yapılan ROC analizine

göre nötrofil/lenfosit oranının 6,4'ün üstüne çıkması durumunda % 69 sensitivite ve % 70 Spesifisite ile mortalite tahmin edilebilmektedir.

9. Yatış yapılan hastalar ve taburcu edilen hastalar karşılaştırıldığında yatış yapılan hastaların prokalsitonin, CRP, ferritin ve D-Dimer değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$). Yoğun bakıma yatırılan hastalara bakıldığında ise CRP, ferritin ve D-Dimer değerlerinin servise yatırılan hastalardan yüksek olduğu bulunmasına rağmen ortalama prokalsitonin değerleri servise yatan hastalarda anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0,001$). Ancak tam tersi şekilde prokalsitonin yüksekliği saptanan hastaların oranının yoğun bakıma yatırılan hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).
10. Hiponatremi tüm hastaların % 40,3'ünde gözlemlendi. Taburcu olanlarda hiponatremi gözlenme oranı % 27,1 iken bu oran hayatını kaybeden hastalarda %62,1 idi. Yatış yapılan hastalarda hiponatremi görülme oranlarının taburcu olanlara daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,017$). Ancak servis ve yoğun bakımda yatan hastaların serum sodyum değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,873$). Aynı şekilde hayatını kaybeden hastalar ile hayatta kalan hastalar da serum sodyum değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0,072$).
11. Potasyum verileri incelendiğinde tüm hastalarda hipokalemi gözlenme oranı % 10,6'dır. Potasyum bozuklukları hastanın klinik durumu ne olursa olsun en az gözlenen serum elektrolit bozukluğu olarak saptandı. Yoğun bakıma yatan hastalarda (% 16,4) ve hayatını kaybeden hastalarda (% 17,2) hipokalemi ve hiperkalemi gözlenme oranları birebir aynı bulundu. Hastaların taburcu olma durumu, servis veya yoğun bakıma yatma durumu ve hayatını kaybetme durumu ile potasyum seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların potasyum düzeylerine göre sınıflandırıldığında ise yatış yapılan hastalarda hiperkalemi ve hipokalemi gözlenme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). Yoğun bakıma yatırılan hastalar servis hastaları ile karşılaştırıldığında ise hiperkalemi ve hipokalemi gözlenme sıklığı açısından servis hastaları ile anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

12. COVID-19 hastalarında % 23,7 oranında hipomagnezemi gözlemlendi. Hastaların klinik durumları ağırlaştıkça magnezyum düzeylerinin düştüğü ve hayatını kaybeden hastalarda hipomagnezemi gözlenme oranının % 55,2'ye kadar çıktığı gözlemlendi. Magnezyum düzeyleri ile taburculuk durumu veya yatış yapılan klinik durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Hayatını kaybeden hastaların magnezyum düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p=0,024$). Ayrıca yoğun bakıma yatırılan hastalarda hipomagnezemi gözlenme oranının anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Sonuç olarak hipomagnezeminin varlığının yoğun bakıma yatış ve ölüm oranları açısından önemli bir risk faktörü olduğu gözlemlendi.

13. Yatış yapılan hastalarda (% 58,1) ve hayatını kaybeden hastalarda (% 79,3) en sık gözlenen elektrolit bozukluğunun hipokalsemi olduğu saptandı. Hastaların klinik durumu ağırlaştıkça hipokalsemi görülme durumu artmakta ve hayatını kaybeden her beş hastanın dördünde hipokalsemi saptanmaktadır. Kalsiyum düzeylerinin yatış yapılan hastalarda taburcu olanlara göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Yoğun bakıma yatırılan hastalarda serviste yatanlara göre ve hayatını kaybeden hastalarda ise sağ kalanlara göre kalsiyum düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0,001$). Ancak yine de yoğun bakıma yatırılan hastalarda hipokalsemi gözlenme oranının anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,001$).

14. Hipokalsemiden sonra en sık gözlenen elektrolit bozukluğu hipokloremidir (% 43,7). Yatan hastalarda hipokloremi gözlenme oranı taburcu olanlara göre daha yüksek olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (% 47,5'e karşı % 31,8). Serviste yatan hastalarda hipokloremi gözlenme oranı % 46,6, yoğun bakım hastalarında hipokloremi gözlenme oranı % 50,8 ve hayatını kaybeden hastalarda hipokloremi gözlenme oranı % 48,3 olarak bulundu.

Bu çalışmanın yapılma amacı, elektrolit değerlerinin hastaların mortalite oranlarına, hastane yatış oranlarına ve normal hayatlarına dönme süreleri üzerine olan etkisini araştırmaktır. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler genel olarak literatür ile uyumlu bulundu. Özellikle serum elektrolit bozukluğu görülen hastalarda mortalitenin arttığına bulunması önceki çalışmalarda elde edilen verilerle paralel olarak saptandı. Acil

Servise başvuran COVID-19 hastalarından elde edilen serum elektrolit değerleri ile hastalığın prognozu değerlendirildiğinde, hastalık tablosunun ağırlaşması durumunda hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipokalemi gözlenme oranlarının arttığı saptandı. Acil Servis başvurusu sırasında ve daha sonraki takiplerinde COVID-19 hastalarından serum elektrolitleri değerlerinin istenmesi gerekliliği bu şekilde gösterilmiş oldu. Çalışmamızda literatürden farklı olarak yatış yapılan ve hayatını kaybeden hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğu hipokalsemi olarak saptandı. Hipokalsemisi olan COVID-19 hastalarında kalsiyum replasmanı yapılması, hastalığın gidişatı üzerine olumlu etkileri olabilir. Bu konuda ek çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır. Çalışmamızda literatürden farklı olarak hipokloremi, hipokalsemiden sonra en sık görülen elektrolit bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. Klor, vücutta birçok iyon kanalında ve besin ve mineral emiliminde önemli rolleri olduğundan ve eksikliğinde malnütrisyon görülebileceğinden, klor ile bazı COVID-19 hastalarında görülen malnütrisyon arasındaki ilişkiyi belirlemek ve bu hastalarda hipokloreminin düzeltilmesinin hastalığın gidişatı üzerine etkilerini değerlendirmek açısından ek çalışmalar gerekmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, magnezyum seviyelerinin durumları kötüleşen hastalarda düştüğü belirlendiği için, magnezyum seviyeleri normal olan ve taburcu olan hastalarda magnezyum replasmanı yapılması düşünülebilir. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır. COVID-19 hastalarında görülen elektrolit bozuklukları sıklığının başka hastalık gruplarında görülenlerle kıyaslandığı ek çalışmalara da ihtiyaç vardır. Ek olarak COVID-19 hastalarında sub-grup analizlerinin yapıldığı, komorbiditelerinin ve kullandığı ilaçların da elektrolit bozukluklarına etkilerinin araştırıldığı ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Gelecekte yapılacak olan çalışmaların çok merkezli olarak prospektif çalışmalar olarak planlanması ve kohort olacak şekilde tüm hastaları kapsamaması durumunda daha kesin sonuçlar elde edilebilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021; <https://covid19.who.int/>. Erişim tarihi 26 Ağustos, 2021.
2. COVID-19 Bilgilendirme Platformu. 2021; <https://covid19.saglik.gov.tr/>. Erişim tarihi 26 Ağustos, 2021.
3. **De Carvalho H, Letellier T, Karakachoff M, et al.** Hyponatremia is associated with poor outcome in COVID-19. *Journal of Nephrology*. 2021;34(4):991-998.
4. **De Carvalho H, Richard MC, Chouihed T, et al.** Electrolyte imbalance in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department: a case–control study. *Internal and Emergency Medicine*. 2021.
5. **Wallace TC.** Combating COVID-19 and Building Immune Resilience: A Potential Role for Magnesium Nutrition? *Journal of the American College of Nutrition*. 2020;39(8):685-693.
6. **Singhal T.** A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics*. 2020;87(4):281-286.
7. **Jacofsky D, Jacofsky EM, Jacofsky M.** Understanding Antibody Testing for COVID-19. *J Arthroplasty*. 2020;35(7s):S74-s81.
8. **Ujike M, Taguchi F.** Incorporation of spike and membrane glycoproteins into coronavirus virions. *Viruses*. 2015;7(4):1700-1725.
9. **Comas-Garcia M.** Packaging of genomic RNA in positive-sense single-stranded RNA viruses: a complex story. *Viruses*. 2019;11(3):253.
10. **Mousavizadeh L, Ghasemi S.** Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54(2):159-163.
11. **Velavan TP, Meyer CG.** The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health*. 2020;25(3):278.
12. **Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(5):105951.

13. **Letko M, Munster V.** Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β -coronaviruses, including 2019-nCoV. *BioRxiv.* **2020.**
14. **Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezech JK, Akhtar A.** Coronavirus (COVID-19): a review of clinical features, diagnosis, and treatment. *Cureus.* **2020**;12(3).
15. **Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents.* **2020**;55(3):105924.
16. **Nalla AK, Casto AM, Huang M-LW, et al.** Comparative performance of SARS-CoV-2 detection assays using seven different primer-probe sets and one assay kit. *Journal of clinical microbiology.* **2020**;58(6):e00557-00520.
17. **Yan C, Cui J, Huang L, et al.** Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clinical Microbiology and Infection.* **2020**;26(6):773-779.
18. **Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F.** Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology.* **2020**;94(7):e00127-00120.
19. **Xu Z, Shi L, Wang Y, et al.** Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* **2020**;8(4):420-422.
20. **Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L.** A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *The Journal of infectious diseases.* **2020.**
21. **Yang Y, Lu Q, Liu M, et al.** Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *medRxiv.* **2020**:2020.2002.2010.20021675.
22. **Kang M, Wu J, Ma W, et al.** Evidence and characteristics of human-to-human transmission of SARS-CoV-2. *medRxiv.* **2020**:2020.2002.2003.20019141.
23. **Liu Y-C, Liao C-H, Chang C-F, Chou C-C, Lin Y-R.** A Locally Transmitted Case of SARS-CoV-2 Infection in Taiwan. **2020**;382(11):1070-1072.
24. **Chang D, Lin M, Wei L, et al.** Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *Jama.* **2020**;323(11):1092-1093.
25. **Wang D, Hu B, Hu C, et al.** Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* **2020**;323(11):1061-1069.

26. **Gralinski LE, Menachery VD.** Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. **2020**;12(2).
27. **WHO.** WHO Media Briefing. 2020; <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Erişim tarihi 25 Nisan 2020.
28. **Yuen K-S, Ye Z-W, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y.** SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell & bioscience*. **2020**;10(1):1-5.
29. **Song F, Shi N, Shan F, et al.** Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. **2020**;295(1):210-217.
30. **Belen-Apak FB, Sarıalioğlu F.** Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis*. **2020**;50(2):278-280.
31. **Li Y, Xiao SY.** Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol*. **2020**;92(9):1491-1494.
32. **Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM.** COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. **2020**;215:108448.
33. **Becker RC.** COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. **2020**;50(1):54-67.
34. **Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H.** Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. **2004**;203(2):631-637.
35. **Xiao HL, Zhao LX, Yang J, et al.** Association between ACE2/ACE balance and pneumocyte apoptosis in a porcine model of acute pulmonary thromboembolism with cardiac arrest. *Mol Med Rep*. **2018**;17(3):4221-4228.
36. **South AM, Brady TM, Flynn JT.** ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), COVID-19, and ACE Inhibitor and Ang II (Angiotensin II) Receptor Blocker Use During the Pandemic: The Pediatric Perspective. *Hypertension*. **2020**;76(1):16-22.
37. **Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R.** Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

38. **Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q.** Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* **2020**;92(6):568-576.
39. **Jason Chin-Huat YAP IYHA, Sharon Hui Xuan TAN, Jacinta I-Pei CHEN, Ruth Frances LEWIS, Qian YANG, Rowena Kah Sin YAP, Bob Xian Yi NG, Hao Yi TAN . .** COVID-19 Science Report: Clinical Characteristics. *ScholarBank@NUS Repository* (**2020-02-27**).
40. **Chen N, Zhou M, Dong X, et al.** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* **2020**;395(10223):507-513.
41. **Liu K, Fang YY, Deng Y, et al.** Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese medical journal.* **2020**.
42. **Wu J, Liu J, Zhao X, et al.** Clinical characteristics of imported cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: a multicenter descriptive study. *Clinical Infectious Diseases.* **2020**;71(15):706-712.
43. **Huang C, Wang Y, Li X, et al.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* **2020**;395(10223):497-506.
44. **Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al.** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine.* **2020**;382(18):1708-1720.
45. **Kanne JP.** Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. *Radiology.* **2020**;295(1):16-17.
46. **Han Y, Du J, Su H, et al.** Identification of Diverse Bat Alphacoronaviruses and Betacoronaviruses in China Provides New Insights Into the Evolution and Origin of Coronavirus-Related Diseases. *Front Microbiol.* **2019**;10:1900.
47. **Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY.** SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci.* **2020**;10:40.
48. **Zhang T, Wu Q, Zhang Z.** Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* **2020**;30(7):1346-1351.e1342.
49. **Riou J, Althaus CL.** Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* **2020**;25(4).
50. **Dancer SJ, Tang JW, Marr LC, Miller S, Morawska L, Jimenez JL.** Putting a balance on the aerosolization debate around SARS-CoV-2. *J Hosp Infect.* **2020**;105(3):569-570.

51. **Baghizadeh Fini M.** What dentists need to know about COVID-19. *Oral Oncol.* **2020**;105:104741.
52. **Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N.** COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* **2020**;508:254-266.
53. **Lauc G, Markotić A, Gornik I, Primorac D.** Fighting COVID-19 with water. *J Glob Health.* **2020**;10(1):010344.
54. **Lai CC, Liu YH, Wang CY, et al.** Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* **2020**;53(3):404-412.
55. **Rahimi F, Talebi Bezmin Abadi A.** Challenges of managing the asymptomatic carriers of SARS-CoV-2. *Travel Med Infect Dis.* **2020**;37:101677.
56. **Wang T, Du Z, Zhu F, et al.** Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet.* **2020**;395(10228):e52.
57. **Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H.** Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta.* **2020**;510:475-482.
58. **Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J.** Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* **2020**;46(5):846-848.
59. **Tan L, Wang Q, Zhang D, et al.** Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* **2020**;5(1):33.
60. **Yuan J, Zou R, Zeng L, et al.** The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res.* **2020**;69(6):599-606.
61. **Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM.** The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* **2020**;84:106504.
62. **Lagunas-Rangel FA.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* **2020**;92(10):1733-1734.
63. **Lippi G, Plebani M, Henry BM.** Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* **2020**;506:145-148.
64. **Tang N, Li D, Wang X, Sun Z.** Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* **2020**;18(4):844-847.

65. **Bashash D, Abolghasemi H, Salari S, Olfatifar M, Eshghi P, Akbari M.** Elevation of D-Dimer, But Not PT and aPTT, Reflects the Progression of COVID-19 Toward an Unfavorable Outcome: A Meta-Analysis. *Iranian Journal of Blood and Cancer*. **2020**;12:47-53.
66. **Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al.** Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. **2020**;75(7):1730-1741.
67. **Juriscic V, Radenkovic S, Konjevic G.** The Actual Role of LDH as Tumor Marker, Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. **2015**;867:115-124.
68. **Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al.** Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. **2020**;63(3):364-374.
69. **Zhou F, Yu T, Du R, et al.** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. **2020**;395(10229):1054-1062.
70. **Zhang C, Shi L, Wang FS.** Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. **2020**;5(5):428-430.
71. **Liu W, Tao ZW, Wang L, et al.** Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. **2020**;133(9):1032-1038.
72. **Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T.** Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Lab Invest*. **2020**;100(6):794-800.
73. **Bataille S, Pedinielli N, Bergounioux J-P.** Could ferritin help the screening for COVID-19 in hemodialysis patients? *Kidney international*. **2020**;98(1):235-236.
74. **Coomes EA, Haghighi H.** Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. **2020**;30(6):1-9.
75. **Hall JE, Hall ME.** *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. Elsevier Health Sciences; **2020**.
76. **De La Flor Merino JC, Valga F, Biscotti B, Marschall A.** Rodeles del Pozo M. Hyponatremia in COVID-19 infection: possible causal factors and management. *J Allergy Infect Dis*. **2020**;1(3):53-56.
77. **Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S.** Hyponatremia in Community-Acquired Pneumonia. *American Journal of Nephrology*. **2007**;27(2):184-190.

78. **Berni A, Malandrino D, Parenti G, Maggi M, Poggesi L, Peri A.** Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *Journal of endocrinological investigation.* **2020**;43:1137-1139.
79. **Zhang X, Cai H, Hu J, et al.** Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis.* **2020**;94:81-87.
80. **Merino JC, Marschall A, Rodil BB, Rodeles M.** Hyponatremia in COVID-19 infection-should only think about SIADH. *J Clin Nephrol Ren Care.* **2020**;6:57.
81. **Behl T, Kaur I, Bungau S, et al.** The dual impact of ACE2 in COVID-19 and ironical actions in geriatrics and pediatrics with possible therapeutic solutions. *Life Sciences.* **2020**:118075.
82. **Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ortiz A.** TWEAK, a multifunctional cytokine in kidney injury. *Kidney Int.* **2011**;80(7):708-718.
83. **Werion A, Belkhir L, Perrot M, et al.** SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney international.* **2020**;98(5):1296-1307.
84. **Post A, Dullaart RPF, Bakker SJL.** Is low sodium intake a risk factor for severe and fatal COVID-19 infection? *Eur J Intern Med.* **2020**;75:109.
85. **Post A, Dullaart RPF, Bakker SJL.** Sodium status and kidney involvement during COVID-19 infection. *Virus Res.* **2020**;286:198034.
86. **Cuesta M, Thompson CJ.** The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* **2016**;30(2):175-187.
87. **Yousaf Z, Al-Shokri SD, Al-Soub H, Mohamed MFH.** COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic! *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **2020**;318(6):E882-e885.
88. **Diaconu C.** COVID-19 and hyponatremia. *Arch Balk Med Union.* **2020**;55:373-374.
89. **Decaux G, Musch W.** Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* **2008**;3(4):1175-1184.
90. **Crop MJ, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R.** Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant.* **2007**;22(12):3471-3477.
91. **Sparks MA, South A, Welling P, et al.** Sound Science before Quick Judgement Regarding RAS Blockade in COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2020**;15(5):714-716.

92. **South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA.** Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol.* **2020**;16(6):305-307.
93. **Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al.** Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* **2020**;367(6483):1260-1263.
94. **Kuba K, Imai Y, Rao S, et al.** A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* **2005**;11(8):875-879.
95. **Kamel KS, Schreiber M, Halperin ML.** Renal potassium physiology: integration of the renal response to dietary potassium depletion. *Kidney Int.* **2018**;93(1):41-53.
96. **Mabillard H, Sayer JA.** The Molecular Genetics of Gordon Syndrome. *Genes (Basel).* **2019**;10(12).
97. **Welling PA.** Roles and Regulation of Renal K Channels. *Annu Rev Physiol.* **2016**;78:415-435.
98. **Aberegg SK.** Ionized Calcium in the ICU: Should It Be Measured and Corrected? *Chest.* **2016**;149(3):846-855.
99. **LeGrand EK, Alcock J.** Turning up the heat: immune brinksmanship in the acute-phase response. *Q Rev Biol.* **2012**;87(1):3-18.
100. **Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, et al.** Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. *Endocrine.* **2020**;68(3):475-478.
101. **Liu J, Han P, Wu J, Gong J, Tian D.** Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *Journal of infection and public health.* **2020**;13(9):1224-1228.
102. **Uversky VN, Kretsinger RH, Permyakov EA.** Encyclopedia of metalloproteins. In: Springer New York, New York, NY; 2013.
103. **Zhou Y, Frey TK, Yang JJ.** Viral calciomics: interplays between Ca²⁺ and virus. *Cell Calcium.* **2009**;46(1):1-17.
104. **Scherbik SV, Brinton MA.** Virus-induced Ca²⁺ influx extends survival of west nile virus-infected cells. *J Virol.* **2010**;84(17):8721-8731.
105. **Ueda M, Daidoji T, Du A, et al.** Highly pathogenic H5N1 avian influenza virus induces extracellular Ca²⁺ influx, leading to apoptosis in avian cells. *J Virol.* **2010**;84(6):3068-3078.

106. **McCoy DE, Feo T, Harvey TA, Prum RO.** Structural absorption by barbule microstructures of super black bird of paradise feathers. *Nat Commun.* **2018**;9(1):1.
107. **Bai D, Fang L, Xia S, et al.** Porcine deltacoronavirus (PDCoV) modulates calcium influx to favor viral replication. *Virology.* **2020**;539:38-48.
108. **Hyser JM, Estes MK.** Pathophysiological consequences of calcium-conducting viroporins. *Annual review of virology.* **2015**;2:473-496.
109. **Chami M, Oulès B, Paterlini-Bréchet P.** Cytobiological consequences of calcium-signaling alterations induced by human viral proteins. *Biochim Biophys Acta.* **2006**;1763(11):1344-1362.
110. **Chen X, Cao R, Zhong W.** Host calcium channels and pumps in viral infections. *Cells.* **2020**;9(1):94.
111. **Bosson S, Kuenzig M, Schwartz SI.** Verapamil improves cardiac function and increases survival in canine E. coli endotoxin shock. *Circ Shock.* **1985**;16(3):307-316.
112. **Bosson S, Kuenzig M, Schwartz SI.** Increased survival with calcium antagonists in antibiotic-treated bacteremia. *Circ Shock.* **1986**;19(1):69-74.
113. **Martens S, McMahon HT.** Mechanisms of membrane fusion: disparate players and common principles. *Nat Rev Mol Cell Biol.* **2008**;9(7):543-556.
114. **Dubé M, Rey FA, Kielian M.** Rubella virus: first calcium-requiring viral fusion protein. *PLoS Pathog.* **2014**;10(12):e1004530.
115. **Lai AL, Millet JK, Daniel S, Freed JH, Whittaker GR.** The SARS-CoV Fusion Peptide Forms an Extended Bipartite Fusion Platform that Perturbs Membrane Order in a Calcium-Dependent Manner. *J Mol Biol.* **2017**;429(24):3875-3892.
116. **Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S.** Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res.* **2020**;178:104792.
117. **Llach F, Weidmann P, Reinhart R, Maxwell MH, Coburn JW, Massry SG.** Effect of acute and long-standing hypocalcemia on blood pressure and plasma renin activity in man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **1974**;38(5):841-847.
118. **Flatman PW.** Magnesium transport across cell membranes. *The Journal of membrane biology.* **1984**;80(1):1-14.
119. **Komiya Y, Runnels LW.** TRPM channels and magnesium in early embryonic development. *The International journal of developmental biology.* **2015**;59:281.

120. **Ohyama T.** New aspects of magnesium function: a key regulator in nucleosome self-assembly, chromatin folding and phase separation. *International journal of molecular sciences*. **2019**;20(17):4232.
121. **Sissi C, Palumbo M.** Effects of magnesium and related divalent metal ions in topoisomerase structure and function. *Nucleic acids research*. **2009**;37(3):702-711.
122. **Abiri B, Vafa M.** Effects of vitamin D and/or magnesium supplementation on mood, serum levels of BDNF, inflammatory biomarkers, and SIRT1 in obese women: a study protocol for a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*. **2020**;21(1):1-7.
123. **Eshraghi T, Eidi A, Mortazavi P, Asghari A, Tavangar SM.** Magnesium protects against bile duct ligation-induced liver injury in male Wistar rats. *Magnesium research*. **2015**;28(1):32-45.
124. **Han F, Xu L, Huang Y, Chen T, Zhou T, Yang L.** Magnesium sulphate can alleviate oxidative stress and reduce inflammatory cytokines in rat placenta of intrahepatic cholestasis of pregnancy model. *Archives of gynecology and obstetrics*. **2018**;298(3):631-638.
125. **Kao M-C, Jan W-C, Tsai P-S, Wang T-Y, Huang C-J.** Magnesium sulfate mitigates lung injury induced by bilateral lower limb ischemia-reperfusion in rats. *Journal of Surgical Research*. **2011**;171(1):e97-e106.
126. **Ozen M, Xie H, Shin N, et al.** Magnesium sulfate inhibits inflammation through P2X7 receptors in human umbilical vein endothelial cells. *Pediatric research*. **2020**;87(3):463-471.
127. **Rochelson B, Dowling O, Schwartz N, Metz CN.** Magnesium sulfate suppresses inflammatory responses by human umbilical vein endothelial cells (HuVECs) through the NFκB pathway. *Journal of reproductive immunology*. **2007**;73(2):101-107.
128. **Turner DL, Ford WR, Kidd EJ, Broadley KJ, Powell C.** Effects of nebulised magnesium sulphate on inflammation and function of the guinea-pig airway. *European journal of pharmacology*. **2017**;801:79-85.
129. **Güzel A, Doğan E, Türkçü G, et al.** Dexmedetomidine and Magnesium Sulfate: A Good Combination Treatment for Acute Lung Injury? *Journal of Investigative Surgery*. **2018**.
130. **Yen LM, Dao LM, Son LH, et al.** Role of quinine in the high mortality of intramuscular injection tetanus. *The Lancet*. **1994**;344(8925):786-787.
131. **Shimosawa T, Takano K, Ando K, Fujita T.** Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. *Hypertension*. **2004**;44(6):897-902.

132. **Wang Y, Zhang X, Han Y, Yan F, Wu R.** Efficacy of combined medication of nifedipine and magnesium sulfate on gestational hypertension and the effect on PAPP-A, VEGF, NO, Hcy and vWF. *Saudi J Biol Sci.* **2019**;26(8):2043-2047.
133. **Bachnas MA, Akbar MIA, Dachlan EG, Dekker G.** The role of magnesium sulfate (MgSO₄) in fetal neuroprotection. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* **2021**;34(6):966-978.
134. **Jameson RA, Bernstein HB.** Magnesium Sulfate and Novel Therapies to Promote Neuroprotection. *Clinics in Perinatology.* **2019**;46(2):187-201.
135. **Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P.** Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* **2020**;14(4):367-382.
136. **Liang RY, Wu W, Huang J, Jiang SP, Lin Y.** Magnesium affects the cytokine secretion of CD4⁺ T lymphocytes in acute asthma. *J Asthma.* **2012**;49(10):1012-1015.
137. **Li W, Wu X, Yu J, et al.** Magnesium sulfate attenuates lipopolysaccharides-induced acute lung injury in mice. *Chin J Physiol.* **2019**;62(5):203-209.
138. **Magnesium as a Relaxing Factor of Airway Smooth Muscles.** **2001**;14(3):301-307.
139. **Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, et al.** The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research.* **2020**;7(1):11.
140. **Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ.** COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* **2020**;395(10229):1033-1034.
141. **Landon RA, Young EA.** Role of magnesium in regulation of lung function. *J Am Diet Assoc.* **1993**;93(6):674-677.
142. **Torres S, Sticco N, Bosch JJ, et al.** Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital: a randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr.* **2012**;110(4):291-296.
143. **Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R.** Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases.* **2020**;71(15):769-777.
144. **Wu C, Chen X, Cai Y, et al.** Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine.* **2020**;180(7):934-943.

145. **Cheng Y, Luo R, Wang K, et al.** Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* **2020**;97(5):829-838.
146. **Wu Z, McGoogan JM.** Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama.* **2020**;323(13):1239-1242.
147. **Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al.** Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* **2020**;9(1):29.
148. **Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH.** Essentials for Radiologists on COVID-19: An update—radiology scientific expert panel.(2020). 2020.
149. **Jin J-M, Bai P, He W, et al.** Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. **2020**;8(152).
150. **Fu L, Wang B, Yuan T, et al.** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection.* **2020**;80(6):656-665.
151. **Rechtman E, Curtin P, Navarro E, Nirenberg S, Horton MK.** Vital signs assessed in initial clinical encounters predict COVID-19 mortality in an NYC hospital system. *Scientific Reports.* **2020**;10(1):21545.
152. **Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X.** Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *International journal of antimicrobial agents.* **2020**;56(2):106051.
153. **Özdemir İ, Hocaoglu Ç.** Tip 2 diabetes mellitus ve yaşam kalitesi: Bir gözden geçirme. *Göztepe Tıp Derg.* **2009**;24(2):73-78.
154. **Arici M, Turgan C, Altun B, et al.** Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *Journal of hypertension.* **2010**;28(2):240-244.
155. **Liu X, Zhou H, Zhou Y, et al.** Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients. *Journal of Infection.* **2020**;81(1):e95-e97.
156. **Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, et al.** COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC medicine.* **2020**;18(1):1-22.
157. **Harbalioğlu H, Omer G, Yildirim A.** COVID-19 tanısı alan hastalarda yatarak tedavi görmeyi öngörmeye 3 prediktör: yaş, laktat dehidrogenaz ve nötrofil/lenfosit oranı. *Pamukkale Tıp Dergisi.* **2020**;14(1):57-62.

158. **Jimeno S, Ventura PS, Castellano JM, et al.** Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation*. **2021**;51(1):e13404.
159. **Lagunas-Rangel FA.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Journal of medical virology*. **2020**.
160. **Liu Y, Du X, Chen J, et al.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. **2020**;81(1):e6-e12.
161. **Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J.** Neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in Louisiana Covid-19 patients. *Shock (Augusta, Ga)*. **2020**.
162. **Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al.** Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2020**;146(1):128-136.
163. **Chen T, Wu DI, Chen H, et al.** Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*. **2020**;368.
164. **Habib MB, Sardar S, Sajid J.** Acute symptomatic hyponatremia in setting of SIADH as an isolated presentation of COVID-19. *IDCases*. **2020**;21:e00859.
165. **Choi KW, Chau TN, Tsang O, et al.** Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Annals of internal medicine*. **2003**;139(9):715-723.
166. **Ata F, Almasri H, Sajid J, Yousaf Z.** COVID-19 presenting with diarrhoea and hyponatraemia. *BMJ Case Reports CP*. **2020**;13(6):e235456.
167. **Hu W, Li C, Xu Y, et al.** Disorders of sodium balance and its clinical implications in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study. *Internal and Emergency Medicine*. **2021**;16(4):853-862.
168. **De Carvalho H, Letellier T, Karakachoff M, et al.** Hyponatremia is associated with poor outcome in COVID-19. *Journal of nephrology*. **2021**:1-8.
169. **Anderson RJ, Chung H-M, Kluge R, Schrier RW.** Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Annals of internal medicine*. **1985**;102(2):164-168.
170. **Baran D, Hutchinson TA.** The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clinical nephrology*. **1984**;22(2):72-76.

171. **Hoorn E, Lindemans J, Zietse R.** Hyponatremia in hospitalized patients: epidemiology, etiology and symptomatology. *J Am Soc Nephrol.* **2004**;15:561.
172. **DeVita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM.** Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clinical nephrology.* **1990**;34(4):163-166.
173. **Bennani SL, Abouqal R, Zeggwagh AA, et al.** Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia in intensive care. *La Revue de medecine interne.* **2003**;24(4):224-229.
174. **Lee C-T, Guo H-R, Chen J-B.** Hyponatremia in the emergency department. *The American journal of emergency medicine.* **2000**;18(3):264-268.
175. **Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al.** Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama.* **2020**;323(20):2052-2059.
176. **Choi KW, Chau TN, Tsang O, et al.** Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med.* **2003**;139(9):715-723.
177. **Mousavi A, Rezaei S, Salamzadeh J, Mirzazadeh A, Peiravian F, Yousefi N.** Value of laboratory tests in COVID-19 hospitalized patients for clinical decision-makers: a predictive model, using data mining approach. **2020.**
178. **Kjeldsen K.** Hypokalemia and sudden cardiac death. *Exp Clin Cardiol.* **2010**;15(4):e96-99.
179. **Mabillard H, Sayer JA.** Electrolyte disturbances in SARS-CoV-2 infection. *F1000Research.* **2020**;9.
180. **Chen D, Li X, Song Q, et al.** Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **2020**:2020.2002.2027.20028530.
181. **Sarvazad H, Cahngaripour SH, Eskandari Roozbahani N, Izadi B.** Evaluation of electrolyte status of sodium, potassium and magnesium, and fasting blood sugar at the initial admission of individuals with COVID-19 without underlying disease in Golestan Hospital, Kermanshah. *New Microbes and New Infections.* **2020**;38:100807.
182. **Malieckal DA, Uppal NN, Ng JH, Jhaveri KD, Hirsch JS.** Electrolyte abnormalities in patients hospitalized with COVID-19. *Clinical Kidney Journal.* **2021**;14(6):1704-1707.
183. **Ma J, Folsom AR, Melnick SL, et al.** Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Journal of clinical epidemiology.* **1995**;48(7):927-940.

184. **Koch SM, Warters RD, Mehlhorn U.** The simultaneous measurement of ionized and total calcium and ionized and total magnesium in intensive care unit patients. *Journal of critical care.* **2002**;17(3):203-205.
185. **Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, Carlson RW.** Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Critical care medicine.* **1993**;21(2):203-209.
186. **Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD.** Critical care issues for the nephrologist: Electrolyte Disturbances in the Intensive Care Unit. **2006**;19(6):496-501.
187. **Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A.** Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* **2020**;14(3):211-212.
188. **Muniyappa R, Gubbi S.** COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. **2020**;318(5):E736-E741.
189. **Gröber U, Schmidt J, Kisters K.** Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients.* **2015**;7(9):8199-8226.
190. **Kachhawa K, Kachhawa P, Agrawal D, Kumar S, Sarkar P.** Effects and association of pro-oxidants with magnesium in patients with diabetic nephropathy. **2019**;30(5):1032-1037.
191. **Mauskop A, Varughese J.** Why all migraine patients should be treated with magnesium. *Journal of Neural Transmission.* **2012**;119(5):575-579.
192. **Barbosa EB, Tomasi CD, de Castro Damasio D, et al.** Effects of magnesium supplementation on the incidence of acute kidney injury in critically ill patients presenting with hypomagnesemia. *Intensive Care Medicine.* **2016**;42(6):1084-1085.
193. **Hamroun A, Lenain R, Bigna JJ, et al.** Prevention of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs.* **2019**;79(14):1567-1582.
194. **Solanki MH, Chatterjee PK, Xue X, et al.** Magnesium protects against cisplatin-induced acute kidney injury without compromising cisplatin-mediated killing of an ovarian tumor xenograft in mice. **2015**;309(1):F35-F47.
195. **Soliman R, Nofal H.** The effect of perioperative magnesium sulfate on blood sugar in patients with diabetes mellitus undergoing cardiac surgery: A double-blinded randomized study. **2019**;22(2):151-157.
196. **Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al.** Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama.* **2020**;323(16):1574-1581.

197. **Escalera-Antezana JP, Lizon-Ferruffino NF, Maldonado-Alanoca A, et al.** Clinical features of the first cases and a cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia imported from Italy and Spain. *Travel Medicine and Infectious Disease*. **2020**;35:101653.
198. **Banjanin N, Belojevic G.** Changes of Blood Pressure and Hemodynamic Parameters after Oral Magnesium Supplementation in Patients with Essential Hypertension—An Intervention Study. **2018**;10(5):581.
199. **Shimosawa T, Takano K, Ando K, Fujita T.** Magnesium Inhibits Norepinephrine Release by Blocking N-Type Calcium Channels at Peripheral Sympathetic Nerve Endings. **2004**;44(6):897-902.
200. **Altura BM, Altura BT, Carella A, Gebrewold A, Murakawa T, Nishio A.** Mg²⁺–Ca²⁺ interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg²⁺ versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist-induced responsiveness of blood vessels. **1987**;65(4):729-745.
201. **Ko EA, Han J, Jung ID, Park WS.** Physiological roles of K⁺ channels in vascular smooth muscle cells. *Journal of Smooth Muscle Research*. **2008**;44(2):65-81.
202. **Zhang A, Cheng TP-O, Altura BT, Altura BM.** Mg²⁺ and caffeine-induced intracellular Ca²⁺ release in human vascular endothelial cells. **1993**;109(2):291-292.
203. **Teragawa H, Matsuura H, Chayama K, Oshima T.** Mechanisms responsible for vasodilation upon magnesium infusion in vivo: clinical evidence. *Magnes Res*. **2002**;15(3-4):241-246.
204. **Osawa E, Biesenbach P, Cutuli SL, et al.** *Magnesium sulfate therapy after cardiac surgery: A before and after study comparing strategies involving bolus and continuous infusion*. Vol 20: College of Intensive Care Medicine; **2018**.
205. **Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al.** Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. **2020**;79-80:111017.
206. **Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al.** Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *Jama*. **2003**;289(21):2801-2809.
207. **Tang CF, Ding H, Jiao RQ, Wu XX, Kong LD.** Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. *European journal of pharmacology*. **2020**;886:173546.
208. **Soliman HM, Mercan D, Lobo SSM, Mélot C, Vincent J-L.** Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. **2003**;31(4):1082-1087.

209. **Stevens JS, Moses AA, Nickolas TL, Husain SA, Mohan S.** Increased mortality associated with hypermagnesemia in severe COVID-19 illness. *Kidney360*. **2021**.
210. **Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ.** Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. **2001**;37(4):689-698.
211. **Cappellini F, Brivio R, Casati M, Cavallero A, Contro E, Brambilla P.** Low levels of total and ionized calcium in blood of COVID-19 patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. **2020**;58(9):e171-e173.
212. **Wu Y, Hou B, Liu J, Chen Y, Zhong P.** Risk Factors Associated With Long-Term Hospitalization in Patients With COVID-19: A Single-Centered, Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)*. **2020**;7:315.
213. **di Filippo L, Formenti AM, Giustina A.** Hypocalcemia: the quest for the cause of a major biochemical feature of COVID-19. *Endocrine*. **2020**;70(3):463-464.
214. **Valga F, Monzon T, Vega-Diaz N, et al.** Hypochloremia is associated with a greater incidence of pneumonia in chronic hemodialysis patients with covid-19: A center's experience. *Nephrology Dialysis Transplantation*. **2021**:i481-i482.

8. EKLER

Ek-1. Veri Toplama Formu

PROTOKOL:

YAŞ:

TARİH:

ADI SOYADI:

CİNSİYET:

ŞİKAYET -> 1- ATEŞ() 2- NEFES DARLIĞI() 3- TAT-KOKU KAYBI () 4- ÖKSÜRÜK()

5- BOĞAZ AĞRISI() 6- KAS AĞRISI() 7- İSHAL() 8- DİĞER:

BİLİNEREN HASTALIKLAR -> 1- DM() 2- KY() 3- HT() 4- ASTIM()

5- KAH() 6- MALİGNİTE() 7- KOAH() 8- DİĞER:

GEBELİK DURUMU -> ()

ALİŞKANLIKLAR -> 1- SİGARA(): Paket/yıl

3- MADDE()

2- ALKOL()

4- DİĞER:

VİTAL ->

GKS:

TANSİYON:

NABİZ:

ATEŞ:

SOLUNUM SAYISI:

SATURASYON:

LABORATUAR ->

WBC		KLOR		PH	
NEU		BUN		HCO3	
LYM		CRE		PO2	
HB		AST		CO2	
PLT		ALT		S02	
NA		PROKALSİTONİN			
K		FERRİTİN			
MG		CRP			
tCA		D-DİMER			

SONLANIM -> 1- YATIŞ ()

0- TABURCULUK()

YATTIYSA YATTIĞI KLİNİK -> 1- SERVİS () GÜN

2- YOĞUN BAKIM () GÜN

EKSİTUS ()