



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

COVID-19 HASTALIĞINDA MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu ÖZER

Antalya, 2022



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

COVID-19 HASTALIĞINDA MORTALİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burcu ÖZER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat YILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürem boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Murat YILMAZ hocama,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Gülbin ARICI ve şahsında tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm sıkıntıları ve sevinçleri birlikte yaşadığım, beraber çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin değerli sekreterleri Saime ÖZCAN, Ayşegül AYCAN ve Elif ONAT DİKMEN'e,

Tez yazma sürecimde yanımda olan Uz. Dr. Ülkü ARSLAN'a,

Tüm anestezi teknikerlerine ve ameliyathane ekibine, tüm yoğun bakım hemşireleri ve personeline,

Bugüne gelebilmem için canla başla çalışan, maddi ve manevi olarak her daim yanımda olan, derdimi dert, mutluluğumu huzur bilen anneme, babama ve kardeşime

En içten teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
Grafikler Dizini	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. COVID-19	2
2.1.1. Koronavirüsler	2
2.1.2. COVID-19 Virolojisi	2
2.1.3. COVID-19 Patofizyolojisi	3
2.2. COVID-19 Tanısı	4
2.2.1. Moleküler Testler	4
2.2.2. Seroloji	4
2.2.3. Radyolojik Bulgular	4
2.3. Klinik Değerlendirmede Kullanılan Laboratuvar Parametreleri	5
2.3.1. C-Reaktif Protein	5
2.3.2. D-Dimer	5
2.3.3. Ferritin	6
2.3.4. Fibrinojen	6
2.3.5. Lökosit	6
2.3.6. Lenfosit	6
2.3.7. Nötrofil	7
2.3.8. Monosit	7
2.3.9. Eozinofil	7
2.3.10. Hemoglobin	7
2.3.11. Trombosit	7
2.3.12. Biyobelirteç Oranları	8
2.3.13. Prokalsitonin	8
2.3.14. Karaciğer Enzimleri	8

2.3.15. Kreatinin	8
2.4. COVID-19’da Klinik Spektrum	9
2.4.1. Pulmoner Bulgular	9
2.4.2. Ekstrapulmoner Bulgular	11
2.4.2.1. Kardiyovasküler bulgular	11
2.4.2.2. Nörolojik bulgular	12
2.4.2.3. Gastrointestinal sistem bulguları	12
2.4.2.4. Hematolojik ve trombotik bulgular	13
2.4.2.5. Böbrek bulguları	13
2.4.2.6. Endokrin bulgular	13
2.4.2.7. Kas iskelet sistemi bulguları	14
2.5. Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Klinik Özellikleri	14
2.6. Yoğun Bakım Ünitesinde Hasta Yönetimi	15
2.6.1. Solunumsal Destekler	15
2.6.1.1. Düşük akımlı oksijen veren sistemler	15
2.6.1.2. Yüksek akışlı nazal kanül tedavisi	16
2.6.1.3. Entübasyon	17
2.6.1.4. Trakeostomi ve weaning	17
2.6.1.5. Ekstübasyon	18
2.6.1.6. Pron pozisyon	19
2.6.1.7. Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu (ECMO)	19
2.6.2. Akut Böbrek Hasarı Yönetimi	20
2.6.3. Sepsis - Septik Şok	20
2.6.4. Sitokin Fırtınası	21
2.6.5. Koagülopati	22
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. Çalışma Onayı	23
3.2. Hasta Verileri ve Takibi	23
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	70

6. SONUÇLAR	80
7. ÖZET	81
8. ABSTRACT	83
9. KAYNAKLAR	85
10. EKLER	103
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	103
Ek-2. Tablo 1. ARDS BERLİN sınıflandırılması	104
Ek-2. Tablo 2. Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) sınıflandırılması	104
Ek-2. Tablo 3. Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (APACHE II) skoru	105
Ek-2. Tablo 4. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) Skorlaması	106

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ACEI	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ABH	Akut Böbrek Hasarı
APACHE II	Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokörü
ARDS	Akut Respiratuar Distress Sendromu
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BUN	Kan Üre Azotu
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı-19
CPAP	Pozitif Hava Yolu Basıncı
CRP	C-Reaktif Protein
CSS	Sitokin Salınımı Sendromu
ĐİK	Dissemine İntravasküler Koagülopati
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DVT	Derin Ven Trombozu
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
FiO₂	İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu
GİS	Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	Granülosit Makrofaj-Koloni Uyarıcı Faktör
HFNC	Yüksek Akışlı Nazal Kanül
HT	Hipertansiyon
IMV	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
IP-10	İndüklenebilir Protein 10
İKH	İskemik Kalp Hastalığı
JAK	Janus Kinaz
KC	Karaciğer
KDIGO	Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı

KMP	Kardiyomiyopati
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT	Kemoterapi
KY	Kalp Yetmezliği
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MERS-CoV	Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
MI	Miyokard İnfarktüsü
mRNA	Subgenomik RNA
NIV	Noninvaziv Ventilasyon
NSP	Yapısal Olmayan Protein
PaO₂	Arteriyel Kısmi Oksijen Basıncı
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PE	Pulmoner Emboli
PEEP	Ekspirasyon Sonu Pozitif Basıncı
RdRp	RNA'ya Bağımlı RNA Polimeraz
RNA	Ribonükleik Asit
ROC	Receiver Operating Characteristic
RRT	Renal Replasman Tedavisi
RT	Radyoterapi
RT-PCR	Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2
SOFA	Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme
SpO₂	Oksijen Saturasyonu
SH	Solunum Hızı
ssRNA	Viral genomik RNA
TMPRSS2	Tip II Transmembran Serin Proteaz
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Demografik özellikler	26
4.2. Komorbidite durumları	27
4.3. Kullanılan ilaçlar	28
4.4. COVID 19 aşısı yaptıрма durumları	28
4.5. Yoğun bakıma kabul edilme ile ilgili özellikler	29
4.6. Klinik özellikler (I)	30
4.7. Klinik özellikler (II)	31
4.8. Yoğun bakım sürecinde verilen destek tedaviler	32
4.9. Yoğun bakım yatışı sırasında görülen klinik durumlar (I)	33
4.10. Yoğun bakım yatışı sırasında görülen klinik durumlar (II)	34
4.11. Yoğun bakım yatışı sırasında görülen klinik durumlar (III)	35
4.12. Kültür sonuçları	36
4.13. Mortalite	36
4.14. SOFA ve APACHE II skorları	37
4.15. COVID dönemine göre dağılım	37
4.16. Laboratuvar sonuçları 1. Gün	38
4.17. Laboratuvar sonuçları 3. Gün	39
4.18. Laboratuvar sonuçları 7. Gün	40
4.19. Laboratuvar sonuçları 14. Gün	41
4.20. Laboratuvar sonuçları 21. Gün	42
4.21. Laboratuvar sonuçları 28. Gün	43

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.22. Demografik özelliklere göre mortalite	44
4.23. Komorbidite durumlarına göre mortalite	45
4.24. Kullanılan ilaçlara göre mortalite	46
4.25. COVID 19 aşısı yaptırma durumlarına göre mortalite	47
4.26. Yoğun bakıma kabul edilme ile ilgili özelliklere göre mortalite	48
4.27. Klinik özelliklere göre mortalite (I)	49
4.28. Klinik özelliklere göre mortalite (II)	50
4.29. Yoğun bakım sürecinde verilen destek tedavilere göre mortalite	51
4.30. Yoğun bakım yatışı sırasında görülen klinik durumlara göre mortalite (I)	52
4.31. Yoğun bakım yatışı sırasında görülen klinik durumlara göre mortalite (II)	53
4.32. Yoğun bakım yatışı sırasında görülen klinik durumlara göre mortalite (III)	54
4.33. Kültür sonuçlarına göre mortalite	55
4.34. SOFA ve APACHE II skorlarına göre mortalite	56
4.35. COVID dönemine göre mortalite	56
4.36. 1. gün laboratuvar sonuçlarına göre mortalite	57
4.37. 3. gün laboratuvar sonuçlarına göre mortalite	58
4.38. 7. gün laboratuvar sonuçlarına göre mortalite	59
4.39. 14. gün laboratuvar sonuçlarına göre mortalite	60
4.40. 21. gün laboratuvar sonuçlarına göre mortalite	61
4.41. 28. gün laboratuvar sonuçlarına göre mortalite	62
4.42. COVID dönemlerinde demografik özelliklere göre mortalite	63

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.43. COVID dönemlerinde klinik özelliklere göre mortalite	65
4.44. COVID dönemlerinde klinik özelliklere göre mortalite	66
4.45. 1. gün bakılan laboratuvar parametrelerinin mortaliteyi gösteren performansı	67
4.46. Mortaliteyi etkileyen faktörler- Tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi	69
 Ek-2. Ek Tablolar	
1 ARDS BERLİN sınıflandırılması	104
2 Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) sınıflandırılması	104
3 Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE II) skoru	105
4 Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) Skorlaması	106

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik

Sayfa

4.1. Laboratuvar parametrelerinin mortaliteyi gösteren performansı

68



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Wuhan kentinde 2019'un sonunda etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının bildirilmesiyle şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir. Çin'de başlayan SARS-CoV-2 enfeksiyonu kısa sürede tüm dünyaya yayılarak global bir sorun haline gelmiştir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 30 Ocak 2020 tarihinde uluslararası halk sağlığı acil durumu olarak ilan edilmiştir. Ancak; SARS-CoV-2'nin 114 ülkeye yayılması, 4000'den fazla ölüme neden olması nedeniyle SARS-CoV-2'nin hastalık spektrumu "koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19)" olarak isimlendirilerek 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir (1).

Hastalığın ilk tespit edildiği günden itibaren SARS-CoV-2 ile enfekte kişi sonuçlanmıştır. Türkiye'yi de etkisi altına alan COVID-19 Türkiye'de ilk olarak 11 Mart 2020 tarihinde saptanmıştır. Türkiye'den 1 Ağustos 2022 tarihine kadar 15,9 milyon COVID-19 olgusu DSÖ'ne bildirilmiş olup 99.341 kişide mortalite raporlanmıştır.

COVID-19; hastalığın hızlı yayılması, yüksek vaka sayıları, yüksek oranda hastane ve yoğun bakım yatışı gerektirebilmesi nedeniyle sağlık hizmet sunumunu zorlayan son yıllarda karşılaşılan en yıkıcı salgınlardan biri olmuştur. Bu salgınla birlikte artan kritik durumdaki hasta sayıları yoğun bakım ünitelerine (YBÜ) büyük bir talebe neden olmuştur. Bu nedenle; birçok ülkede YBÜ kapasitesinin ve personelinin hızla genişletilmesi gerekmiştir. COVID-19'lu hastaların yakından izlenmesi hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin önlenmesinde kritik öneme sahiptir.

Bu çalışmamızda; pandeminin başlangıcından itibaren Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi YBÜ'lerinde izlenen COVID-19 hastalarında demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile yoğun bakım mortalitesini etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler hem hayvanlarda hem de insanlarda hastalık etkeni olabilmektedir. Koronavirüsler 50 yılı aşkın süredir insanda hafif ve orta derecede solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. Koronavirüsler, Coronavirinae ve Nidovirales familyasındaki Coronaviridae alt familyasına üyedir. Bu alt familya; alfa koronavirüs, beta koronavirüs, gamma koronavirüs ve delta koronavirüs olarak 4 gruba ayrılır. Alfa koronavirüs ailesinde 229E ve NL63, beta koronavirüs ailesinde OC43, HKU1, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Ortadoğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) bulunur. Gamma koronavirüs, kuş bronşit virüsü ve diğer birkaç virüsü içerir. Delta koronavirüsü yeniden keşfedilen birkaç kuş koronavirüsü içerir. 229E, OC43, NL63 ve HKU1 insan virüsleri (HCoV); SARS-CoV ve MERS-CoV salgın virüsleridir (2).

Çin’de 2019’un sonunda keşfedilen ve salgına sebep olan SARS-CoV-2 virüsü ise SARS-CoV ve MERS-CoV gibi beta koronavirüs ailesinin yeni bir üyesidir. SARS-CoV-2, diğer HCoV ile karşılaştırıldığında benzerlikler ve farklılıklar görülmektedir. SARS-CoV-2’nin nükleotit sekansı sırasıyla yarasa kaynaklı SARS-CoV, SARS-CoV ve MERS-CoV ile %87,6-89, %79, %51,8 oranında benzerlik göstermektedir. SARS-CoV-2’nin diğer beta koronavirüsler doğal rezervuar konakçıları gibi vahşi hayvanlar ve yarasalardan bulaşabileceği üzerinde durulmuştur. Diğer beta koronavirüsler ile karşılaştırıldığında SARS-CoV-2’nin inkübasyon ve hastalığın seyrinin süresi, semptomların şiddeti açısından da benzerlik göstermektedir, ancak SARS-CoV-2’nin bulaşıcılığı toplum kaynaklı diğer beta koronavirüslerden daha yüksektir (3).

2.1.2. COVID-19 Virolojisi

HCoV, 26-30 kbp genom boyutunda, 80-200 nm çapında pleomorfik, zarflı, segmentsiz, pozitif, tek sarmallı, ribonükleik aside (RNA) sahip virüslerdir. Bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2, 8-12 nm uzunluğunda sivri uçlara sahip ve 60–140

nm çapındadır. Viral genom, iki büyük açık okuma çerçevesi bulunur. 5'-metillenmiş başlık ve 3'-poliadenile edilmiş kuyruktan oluşur. 5'-metillenmiş başlık içerisinde 16 adet yapısal olmayan protein (NSP1-NSP16) kodlanır. Yapısal olmayan proteinler viral transkripsiyon ve replikasyon süreci için gerekli olan enzimlerdir. 3'-poliadenile edilmiş kuyrukta yapısal proteinler spike (S) zarf glikoproteini, E (zarf) proteini, M (zar) proteini ve N (nükleokapsid) fosfoproteini kodlanır. SARS-CoV-2'nin zarf yapısında S glikoproteini, zarf proteini, zar glikoproteini ve nükleokapsid proteini bulunur. S glikoproteini, konakçındaki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanmada ve hücre füzyonundan sorumludur (4). S proteini Tip II transmembran serin proteaz (TMPRSS2) ve furin gibi konakçı proteazlar tarafından parçalanıp S1 ve S2 alt birimlerine bölünür. S1 reseptöre bağlanmadan, S2 hücre füzyonundan sorumludur. M proteini viral partiküllerin bir araya gelmesinden sorumludur. E proteini viral replikasyon ve patogeneze sorumludur. Nükleokapsid, viral genom replikasyonunda ve transkripsiyonda rol oynar. SARS-CoV-2 virüsündeki NSP'ler (NSP2 ve NSP3), S proteini ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) önemli mutasyon noktalarıdır (3,5).

2.1.3. COVID-19 Patofizyolojisi

ACE2, SARS-CoV-2 için fonksiyonel bir reseptör olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV-2, S glikoproteini aracılığıyla ACE2'ye bağlanır. S proteini virüsün proteolitik bölünmesi ve viral bağlanma için kritik öneme sahiptir. SARS-CoV-2 konak hücreye klatrin aracılı endositoz ve membran füzyonu yoluyla girer. Nükleokapsid ve viral RNA sitoplazmaya açılır, viral RNA kopyalanmaya başlanır. RNA polimeraz tarafından RNA replikasyona uğrar ve negatif zincirli RNA oluşur. Viral genomik RNA (ssRNA) ve subgenomik RNA (mRNA) sitoplazmada sentezlenir ve kopyalanır. Yeni oluşan nükleokapsidler endoplazmik retikulumun içine alınır, olgunlaşır ve çoğalır. Viral genom endoplazmik retikulum-golgi ara bölmesine taşındıktan sonra golgi vezikülleri yoluyla hücre zarına gönderilir ve hücre dışına ekzositoz yoluyla salınır (4,6).

2.2. COVID-19 Tanısı

SARS-CoV-2, asemptomatik veya semptomatik olan bir kişiden damlacık veya fomitlere mukozal yüzeylerinin (göz, burun ve ağız) maruz kalmasıyla bulaşır. Virüsün bulaşması enfekte birey tarafından kullanılan malzemeler üzerinde bulunan fomitler yoluyla veya aerosol oluşturan prosedürler sırasında gerçekleşebilir. COVID-19'un kuluçka süresi ortalama 1-14 gün olarak kabul edilir (6).

COVID-19'un hızlı, doğru tespiti ve temaslı kişilerin izlemi geniş kitlelere yayılmasının önlenmesi için önemlidir. SARS-CoV-2 çoğunlukla nazal sürüntü örneklerinden alınan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi kullanarak tespit edilmektedir. PCR testinde yanlış negatiflik görülmesi nedeniyle tanı koymak için klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularıyla birlikte değerlendirilmelidir (7).

2.2.1. Moleküler Testler

Tanı için standart test solunum örneklerinden reverse transkripsiyon PCR (RT-PCR) tabanlı SARS-CoV-2 RNA tespitidir. Numuneler genellikle nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü, balgam veya bronkoalveolar lavaj yoluyla toplanır. Bronkoalveolar lavaj sıvısı gibi alt solunum yolu örneklerinden çalışılan RT-PCR testi, üst solunum örneklerine göre daha duyarlıdır (8).

2.2.2. Seroloji

Seroloji testleri, immün yanıtın değerlendirilmesi, hastalığın prognozunun takip edilmesi ve COVID-19 hastalığı geçiren hastaların immün koruyuculuğunu değerlendirmeye yardımcı olur (7). IgM antikorları enfeksiyondan 5 gün sonra saptanır, hastalığın 2. ila 3. haftalarında en yüksek seviyelerine çıkmaktadır. IgG ilk semptomdan 14 gün sonra yükselmeye başlar. Hastalığın şiddetine göre değişen oranda antikor titreleri görülür (8).

2.2.3. Radyolojik Bulgular

Akciğer grafisi erişilebilirliği ve düşük maliyetli olması nedeniyle genellikle tercih edilen ilk basamak görüntüleme testidir. Akciğer grafisinin tanısal değeri sınırlıdır. COVID-19'un erken evrelerinde genellikle normaldir. Enfeksiyon

ilerledikçe akciğer grafisinde sıklıkla buzlu cam alanları, periferik retiküler interstisyel patern, yamalı ve düzensiz konsolide alanlar gözlenir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı akciğer tomografisi COVID-19 tanısında kullanılan en duyarlı radyolojik testtir. COVID-19 hastalığında en sık konsolidasyonun eşlik ettiği, daha çok alt lobların tutulduğu, düzensiz periferik dağılımlı çok odaklı bilateral buzlu cam alanları görülür. Buzlu cam alanları haricinde plevral efüzyon, kavitasyon, kalsifikasyon ve lenfadenopati de görülür. Bu görüntüleme bulguları COVID-19'a spesifik değildir ve diğer viral enfeksiyonlardaki görüntüleme bulgularıyla benzerlik göstermektedir (9).

2.3. Klinik Değerlendirmede Kullanılan Laboratuvar Parametreleri

2.3.1. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, inflamatuvar (romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar) ve enfeksiyöz (bakteriyel enfeksiyonlar, influenza pnömonisi, SARS-CoV-2 enfeksiyonu gibi viral enfeksiyonlar) durumlarda artış gösteren non spesifik bir akut faz reaktanıdır. Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut ağırlığı, kandaki lipid seviyesi ve kan basıncı değerlerinden etkilenmektedir. CRP ile ilgili en önemli özelliklerden birisi vital bulgular etkilenmeden veya lökosit sayısı artmadan değerinin yükselmesidir. ACE2 ile etkileşimi olan CRP, COVID-19'nun prognozunu öngörmede de kullanılan bir biyobelirteçtir (10,11).

2.3.2. D-Dimer

D-dimer, trombotik olaylarda artan fibrinolizisi gösteren fibrin yıkım ürünüdür. Koagülasyon ve fibrinolizis sisteminin aktivasyonunu gösterir. Venöz tromboemboli, hematolojik maligniteler, inflamasyon, travma, hamilelik ve cerrahi durumlarda yükselebilir. Klinik uygulamada derin ven trombozu ve pulmoner emboli tanısının dışlanması ve dissemine intravasküler koagülopatinin (DİK) tanısını doğrulamak için kullanılır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tromboembolik olayları tetikleyebildiği bilinmektedir. Bu durumların tespit edilmesinde ve hastalığın prognozunun tahmin edilmesinde kullanılmaktadır (12–14).

2.3.3. Ferritin

Ferritinin uzun yıllardır bilinen demir depolama özelliğinin yanı sıra son yıllarda bir akut faz reaktanı olduğu ortaya çıkmıştır ve COVID-19’da da ferritin seviyelerinde yükseklik görülmüştür (15). COVID-19’da görülen hiperferritinemi sadece akut faz reaktanı olarak değerlendirilmez aynı zamanda sitokin fırtınasının da göstergesi olabilir. Ciddi COVID-19 hastalığında ferritin seviyesinin yükseldiği görülmüş, mortal seyredenlerde daha yüksek ferritin seviyesi saptanmıştır (16).

2.3.4. Fibrinojen

Fibrinojen proinflatuar ve hiperkoagülopati durumlarında artan karaciğer tarafından sentezlenen bir akut faz reaktanıdır (17). COVID-19 ile ilişkili koagülopati durumunda fibrinojen seviyesi artarken, COVID-19 hastalarında görülen DİK durumlarında ise fibrinojen seviyesi azalmaktadır (18).

2.3.5. Lökosit

İnflamatuvar durumlarda artış gösteren lökosit; lenfosit, nötrofil, eozinofil, bazofil ve monositler oluşturan periferik kandaki beyaz kan hücreleridir. COVID-19’da görülen lökositoz hastalığın seyrini tahmin etmede kullanılan parametrelerden biridir (19).

2.3.6. Lenfosit

Lenfosit vücudun savunma sistemini oluşturan temel bileşenlerden biridir. Viral enfeksiyonlarda yetersiz immünolojik yanıt sonucu ortaya çıkan lenfopeni COVID-19 hastalarındaki en iyi tanımlanan hematolojik anormalliktir (19,20). Şiddetli pulmoner inflamasyonu olan hastalarda sitotoksik lenfositlerin sayısı azalır. Ciddi kritik vakalarda periferik lenfosit sayısının azalması erken tanı için önemlidir ve hastalığın şiddeti ile ilişkilidir (21).

2.3.7. Nötrofil

COVID-19’da görülen hiperinflamasyon ve sitokin fırtınası nötrofil sayısını arttırır. Nötrofillerin akciğer dokusuna infiltre olması normal immün cevaba ve Akut Respiratuar Distress Sendromuna (ARDS) neden olur. Nötrofili ciddi komplikasyonların göstergesi olabilir. Hastalığın şiddetine göre nötrofil sayısı artar (19,20).

2.3.8. Monosit

Monosit/makrofaj hücrelerinin yüzeyinde ACE2 bulunur. SARS-CoV-2 ile enfekte monositler, sitokin üretimini ve lenfosit aktivasyon yoluyla inflamasyona ve sitokin fırtınasına neden olur (19,21).

2.3.9. Eozinofil

Eozinofil paraziter enfeksiyon ve alerjik hastalıklarda artarken, tifo, gibi enfeksiyon hastalıklarında, majör cerrahi, yanık ve sepsiste azalmıştır. COVID-19’da eozinofillerin inflamatuvar bölgeye mobilizasyonu, kemik iliğinden eozinofil salımının inhibisyonu, eozinofil apoptozu eozinopeniye neden olabilir (21,22)

2.3.10. Hemoglobin

COVID-19, eritrosit hücre membranında ve hemoglobin oksijen afinitesinde değişikliklere yol açarak oksijen taşıma ve iletme kapasitesini azaltır. Eritrosit membran değişikliği, hemoglobin oksidatif stres ve endotel hasar ARDS patolojisinde rol oynar (20).

2.3.11. Trombosit

Trombositler hemostaz, inflamasyon ve savunma mekanizmasından sorumludur. Trombositler, hastalık şiddetini değerlendiren çok sayıda sınıflandırma sisteminde yer alan bir parametredir. COVID-19’da görülen sitokin fırtınası, kemik iliği progenitorlerinin ve trombositlerin yok edilmesi, mikrotombus oluşumu, trombositlerin akciğerde toplanması ve KC hasarı trombositopeniye neden olabilir (19,21).

2.4.12. Biyobelirteç Oranları

COVID-19 hastalığında inflamasyon durumunu yansıtan, ucuz ve kolay ulaşılabilen biyobelirteç kombinasyonları hastalığın şiddetini hakkında öngörude kullanılabilir. Hastalarda Nötrofil/Lenfosit (N/L), Monosit/Lenfosit (M/L) ve Nötrofil/Platelet (N/Plt) oranlarının yüksek olmasının hastalığın ciddiyetini, yoğun bakım ihtiyacını ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (23–25)

2.3.13. Prokalsitonin

Prokalsitonin, tiroid parafoliküler C hücrelerinde sentezlenir ve bakteriyel enfeksiyonlar için kullanılan kalsitonin hormonunun bir peptid öncüsüdür. Prokalsitonin düzeyinin izole COVID-19’da normal iken sekonder enfeksiyon varlığında yükseldiği bildirilmiştir (26–28).

2.3.14. Karaciğer Enzimleri

Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında meydana gelen hipoksemi, şiddetli inflamasyon ve sitokin fırtınası gibi durumların yanı sıra tedavide kullanılan ilaçların da (antiviral, asetaminofen, norepinefrin, immünomodulatorler, antibiyotikler, antipiretikler gibi) KC enzimlerini yükseltebileceği gösterilmiştir (19,29).

2.3.15. Kreatinin

Kreatinin, böbrek fonksiyonlarını gösteren bir belirteçtir (30). Podositler ve proksimal tübül hücrelerinde virüsün sitopatik etki gösterdiği ACE2 reseptörü ve TMPRSS2 koreseptörleri bulunmaktadır. Böbrek hasarı rabdomiyolize ve şiddetli hipoksemiye sekonder sitokin fırtınası, nefrotoksik ilaçlar, immünkompleksin renal birikimine bağlı oluşabilir (31). Şiddetli ve kritik COVID-19 hastaları, yüksek kan üre azotu (BUN) ve serum kreatinin seviyelerinin görüldüğü böbrek hasarı veya akut böbrek hasarı (ABH) yatkındır (19).

2.4. COVID-19’da Klinik Spektrum

COVID-19’nun birçok viral hastalıkta da olabilen non spesifik belirtileri vardır. En yaygın görülen semptomlar kuru öksürük, ateş, nefes darlığı, halsizlik, miyaljiler, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, burun akıntısıdır. Tat ve koku alma bozuklukları COVID-19’a özgü semptomlar olmamakla birlikte hastalık için karakteristik olduğu düşünülmektedir. COVID-19 solunumsal semptomlar olmadan sadece gastrointestinal sistem (GİS) ve nörolojik semptomlarla da ortaya çıkabilmektedir. Hastalığa ait belirtiler hastalığın ciddiyetine göre değişebilir (32,33).

DSÖ tarafından COVID-19 hastaları hastalığın şiddetine göre hafif, orta, şiddetli ve kritik hastalık olarak sınıflandırılmıştır. Hafif hastalık pnömoni ve hipoksi kanıtı olmayan COVID-19 hastalarını, orta şiddette hastalık ateş, öksürük, nefes darlığı gibi pnömoni belirtileri olan ancak şiddetli pnömoni belirtileri olmayan hastaları içerir. Şiddetli hastalık; oksijen saturasyonu (SpO_2) < 90 ve şiddetli solunum sıkıntısı belirtilerinden (yardımcı solunum kaslarının kullanımı, cümleleleri tamamlamama, solunum hızının (SH) > 30 nefes/dakika) en az birinin bulunduğu pnömonili hastaları, kritik hastalık ise ARDS, sepsis, septik şok, tromboz gibi hayatı tehdit edici durumlarla komplike olmuş şiddetli viral pnömonili hastaları içermektedir (34). Literatürde; COVID-19’lu hastaların %81’inde hafif ila orta şiddette %14’ünde şiddetli, %5’inde ise kritik hastalık geliştiği bildirilmiştir (35)

2.4.1. Pulmoner Bulgular

İnflamatuvar akciğer ödemi, azalmış akciğer kompliyansı ve hipoksemiyle karakterize olan ARDS yüksek mortalite ve morbiditeyle ilişkili bir sendromdur. ARDS, 2012 Berlin kriterlerine göre tanısı konan, bir hafta içinde progresif akciğer bulguları ile prezente radyografik incelemede bilateral pulmoner infiltrasyonların bulunduğu bu durumun kardiyolojik nedenlerle açıklanamadığı akut hipoksemik solunum yetmezliği tablosudur. ARDS’nin şiddetinin belirlenmesinde Horowitz [Arteriyel Kısmi Oksijen Basıncı (PaO_2)/İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu (FiO_2)] oranı kullanılmaktadır. Bu oranın normal aralığı 300-500 mmHg olup 200 mmHg’nın altındaki değerler ciddi hipoksemiye göstermektedir.

COVID-19 hastalarında da sık görülen ciddi klinik durumlardan biri akut hipoksemik solunum yetmezliğine neden ARDS'dir ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını ve süresini arttırarak mortalite riskini arttırmaktadır. SARS-CoV-2, konak reseptörlerini ACE2 yoluyla tip II alveolar epitel hücrelerini invaze eder. İnflamasyon hücreleri akciğer hasarına ve hem tip I hem de tip II pnömositlerin kaybına yol açarak ARDS'ye neden olur (6). Bazı hastalar asemptomatik olmaları veya minimum semptom göstermesine rağmen SpO₂ değerleri azalmıştır. Bu durum “sessiz”, “mutlu” veya “kayıtsız hipoksi” olarak adlandırılmıştır. Sessiz hipoksisi olanlar ARDS terimi altında sınıflandırılmaz. ARDS'de azalmış akciğer kompliyansı ve şiddetli hipoksemi vardır. Berlin kriterlerine göre ARDS başlangıç sınırı bir haftayken COVID-19 hastalarında 8-12 gün olarak bildirilmektedir. COVID-19 ARDS tanısı, doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan bir kişinin Berlin 2012 ARDS tanı kriterlerini karşıladığında konur (36).

ARDS, COVID-19 pnömonisi ile başvuran hastaların %42'sinde, yoğun bakım gerektirenlerin %61-81'inde gelişir. COVID-19 hastalığı ilerledikçe hastaların ARDS gelişmesi riski açısından SH ve SpO₂ değerlerinin izlenmesi hastanın klinik durumunu değerlendirilmesi erken tanısı için önemlidir. Hastanın SH>30/dk, SpO₂<%92, PaO₂/FiO₂≤300 mmHg parametrelerinden birine sahip olması ciddi hastalığı göstereceğinden dikkatli değerlendirilmelidir. SARS-CoV-2 ARDS insidansı ile şiddeti arasında korelasyon mevcuttur (37).

ARDS iki faza ayrılır. İlk veya eksüdatif faz, viral enfeksiyonun ilk 10 gününe görülür ve hiyalin membran oluşumu ile karakterizedir. İkinci veya proliferasyon fazında, eritrosit ekstrasvasyonu ile alveolerkapiller hasar ve intraalveolar boşluğa yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu olur, parankimal remodeling ve pulmoner fibröz ile sonuçlanır. İmmün sistem mikroorganizmayı ilk histopatolojik durumda tutmaya çalışırken, akciğer dokusu etkilenen başka bölgenin onarımı için düzenlemeye başlar (38). ARDS'de artan vasküler permeabilite ve azalmış kompliyans ile birlikte yaygın alveoler hasarın görüldüğü tipik ARDS patolojik değişiklikleri meydana gelir. Gaz değişimi etkilenir ve hipoksemi gelişir (39). COVID-19 ARDS'inde görülen akciğer fibrozisinin diğer ARDS'lere göre daha uzun vadeli sonuçları rapor edilmektedir (37).

COVID-19 hastalarının tip L ve tip H olmak üzere iki solunum yetmezliği tipi tanımlanmıştır. Tip L'li hastalarda düşük akciğer elastansına, düşük ventilasyon/perfüzyon oranına, tomografide düşük akciğer ağırlığına sahiptir ve atelektazik akciğer dokusunun az olduğu için yüksek ekspirasyon sonu pozitif basınca (PEEP) düşük yanıt verir. Tip L solunum yetmezliğinde düşük oksijenizasyon, yüksek dakika ventilasyonu vardır. Tomografide alveolar ödem dışında interstisyel ödem anlamına gelen buzlu cam görünümüne sahiptir. Bu hastalar $SpO_2 < 90$ olmasına rağmen dispneik değildir. COVID-19 bu aşamada stabilize edilebilir ancak bazı hastalar ARDS tablosuna ilerleyebilir. Bu hastalarda H tipi solunum yetmezliği vardır. Tomografisinde daha yüksek akciğer ağırlığını düşündüren konsolidasyonları vardır. Tipik olarak yüksek elastans ve PEEP'e yüksek yanıtı sahiptir. Bu durum atelektazik akciğer dokusunun yüksek olduğunu gösterir (40).

Sepsisin indüklediği ARDS'de pulmoner tromboz yaygındır. Ölümcül vakalarda yaygın mikrovasküler tromboz vardır. Toraks bilgisayarlı tomografisinde görülen dilate pulmoner damarlar, plörotik ağrı atakları gibi akciğerde görülen bazı atipik veya beklenmedik belirtileri açıklayabilir. Tipik ARDS'de vasküler dilatasyon nadir görülür. COVID-19 ARDS'i diğer nedenlere bağlı gelişen ARDS'lere göre daha kötü sonuçlara neden olabilir.

COVID-19 pnömonisi için periferik opaklaşma, buzlu cam opasiteleri, vasküler kalınlaşma veya genişleme tipik görünmektedir. COVID-19 akciğer hastalığında lezyonlar bilateral, alt loblarda multifokal olarak gözlenir. Opaklıklar COVID-19'un iyileşmesi ile çözülür (37).

2.4.2. Ekstrapulmoner Bulgular

2.4.2.1. Kardiyovasküler bulgular

SARS-CoV-2'nun neden olduğu endotel hasar ve genel inflamasyon, kardiyovasküler belirtilere katkıda bulunabilen trombozu tetikler (41). ACE2 kalp dokusunda bulunur. COVID-19, ACE2 reseptörü ve sitokin fırtınası etkisiyle kalp dokusu dejenerasyonuna neden olabilir. Viral yük, kardiyovasküler semptomların şiddetini belirler. Ritim bozuklukları, hipertansiyon (HT), çarpıntı, miyokardit, miyokard infarktüsü (MI), kardiyomiyopati (KMP), kalp yetmezliği (KY)

görülebılır. YBÜ'ye kabul edilen hastaların %20'sinde ritim bozukluğu, akut koroner sendrom, KY, miyokardit gibi kardiyak komplikasyonlar görölür. AV blok, bradikardi, supravetriküler ve ventriküler taşikardi COVID-19 hastalarında en sık görölen ritim bozukluklarıdır. COVID-19 hastalarında elektrokardiyografilerinde Torsades de pointes, elektrolit değışiklikleri, sistemik inflamasyon ve komorbiditelere bağı QT uzaması görölür. Şiddetli inflamasyona bağı plak rüptürü, ST elevasyonlu MI, KMP, KY, miyokardit gelişir. COVID-19 hastalarının %23'ünde akut sol kalp yetmezliğı meydana gelir ve mortaliteyi arttırır. Sağ kalp yetmezliğı ise COVID-19'da görölen trombotik olaylar, hiperinflamasyon, akciğer hasarı ve ARDS nedeniyle gelişir (42).

2.4.2.2. Nörolojik bulgular

ACE2 reseptörleri bulunan nöronlar, astrositler ve oligodendrositler virüsten direk etkilenebilir. COVID-19 merkezi veya periferik semptomlarına neden olabilir. Merkezi sinir sisteminin etkilenmesiyle baş ağrısı, baş dönmesi, iskemik inme, intrakraniyal kanama, ensefalit, nöbet, koku kaybı, uykusuzluk görölürken periferik sinir sisteminin etkilenmesiyle nöpraksi, oftalmopleji, ataksi, tendon refleks kaybı, Miller-Fisher sendromu, Guillane-Barre sendromu görölabilir. Nöbet dahil olmak üzere ensefalopati, serebral iskemi ciddi komplikasyonlar görölabilir (43). İnmeye bağı serebral iskemi, COVID-19'lu kritik hastaların %6'sına kadarında ortaya çıkabilir ve küçük veya büyük damar tıkanıklığı olarak ortaya çıkabilir. COVID-19'da serebral ven trombozu nadir görölmesine rağmen, yüksek ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir. Hastaların %55 deliryum görölabilir. Hastalar duygu durum bozuklukları, anksiyete, uykusuzluk ve psikotik bozukluklar gibi psikiyatrik komplikasyonlar açısından risk altındadır (42).

2.4.2.3. Gastrointestinal sistem bulguları

COVID-19'un GİS'te görölen etkileri, viral aşırı yük ve enfeksiyonun mide, ince barsak, KC, özefagus epitelinde bulunan ACE2 reseptörüne etkisine ve sitokin fırtınasına bağı görölür. Azalmış motilite, anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı, gastroenterit, epigastrik ağrı, KC hasarı, pankreas hasarı ile aminotransferaz, amilaz, lipaz seviyelerinde yükseklik görölabilir. Kritik hastalarda akut KC hasarı,

kolesistit, pankreatit, ileus, psödo obstrüksiyon, mezenter iskemi meydana gelebilir (42,43).

2.4.2.4. Hematolojik ve trombotik bulgular

COVID-19'un endotel üzerindeki doğrudan veya dolaylı viral etkiden veya immünotromboz nedeniyle koagülasyon bozukluğu meydana gelebilir (41). SARS-CoV-2'ye bağlı görülen derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboliye (PE) neden olabilen venöz tromboemboli gelişmesinde endotel hücreleri üzerinde ACE2 reseptörleri rol oynamaktadır. Endotel disfonksiyonu doğrudan pulmoner bozukluğun şiddeti ile ilişkilidir. Hastanede yatan özellikle yaşlı ve yoğun bakım hastalarında DVT ve PE sık görülmektedir. COVID-19'lu kritik hastalarda sistemik inflamasyon ile ilişkili hematolojik komplikasyonlar yaygın görülür VTE riski yüksektir (41,42).

2.4.2.5. Böbrek bulguları

Renal tübüllerde bulunan ACE2 reseptörlerinin direk etkilenmesi ve sitokin fırtınası nedeniyle böbrek fonksiyonlarını etkiler. COVID-19'da görülen en önemli böbrek komplikasyonu mortalite riskini arttıran ABH'dır. Hematüri, proteinüri gibi böbrek komplikasyonları görülebilir. Postmortem bulgulara COVID-19'a bağlı ölen hastalarda akut tübüler nekroz görülmektedir (43).

2.4.2.6. Endokrin bulgular

Endokrin belirtilerin mekanizması, tiroid ve pankreas gibi bazı endokrin bezlerinin ACE2 eksprese etmesi veya sitokin fırtınasının hiperimmün özelliği nedeniyle olabilir. COVID-19 hastalarında tiroid fonksiyonunda anormallikler, diyabet hastalığı olmayan hastalarda ketozis, diyabet hastalarında diyabetik ketoasidoz, adrenal yetmezlik, hipofiz hipofonksiyonu sonucu sekonder adrenal yetmezlik olarak ortaya çıkabilir. Primer adrenal yetmezlik trombotik nedene bağlı görülür (43).

2.4.2.7. Kas iskelet sistemi bulguları

Kas iskelet sistemi semptomları virüsün kas ve kemiğin korteksindeki ACE2 reseptörleri üzerindeki direk etkisi ve sitokin fırtınasının inflamatuvar reaksiyonuna bağlı gelişir. COVID-19 hastalarında kas kaybı ve zayıflığı olan miyopati, yaygın kemik ve kas ağrısı bildirilmiştir (43).

2.5. Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Klinik Özellikleri

COVID-19'lu şiddetli vakalarda $SH \geq 30/dk$, $SpO_2 \leq \%93$ ve akciğer infiltrasyonu $\%50$ fazladır. Bu hasta grubu klinik bozulma ve ARDS dahil kritik hastalık gelişmesi açısından yüksek risk altındadır. Hastalığın şiddetli formuna sahip hastalar orta ARDS'den ağır ARDS'ye hızla ilerleyebileceğinden yakından takip edilmelidir. Akut hipoksemik solunum yetmezliği, YBÜ'ye kabul edilen hastaların $\%60-70$ 'inde meydana gelen en yaygın komplikasyondur. 65 yaş üstü hastalar ARDS gelişimi için yüksek risk altındaki hasta grubudur. Yüksek ateş ($>39^\circ C$), nötrofili, lenfositopeni, KC ve böbrek yetmezliği belirteçlerinde artış, artmış akut faz reaktan (CRP, prokalsitonin ve ferritin) seviyeleri ve bozulmuş koagülasyon fonksiyon testleri (protrombin zamanı, fibrinojen ve D-dimer) görülür (44). Aşağıdaki parametrelere olan hastalar YBÜ ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir (45):

- ✓ Dispne
- ✓ Solunum distressi, $SH \geq 30/dk$, $PaO_2/FiO_2 < 300$,
- ✓ Takiplerinde oksijen ihtiyacı artış gösteren veya 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $SpO_2 < \%90$ veya $PaO_2 < 70$ mmHg
- ✓ Hipotansif (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg,)
- ✓ Taşikardik (kalp hızı $> 100/dk$),
- ✓ ABH, akut KC fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu
- ✓ İmmünsüpresif hastalığı
- ✓ Troponin yüksekliği ve aritmi,
- ✓ Hiperlaktatemi (> 2 mmol),
- ✓ Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluğu

2.6. Yoğun Bakım Ünitesinde Hasta Yönetimi

2.6.1. Solunumsal Destekler

Solunum yetmezliğinin erken belirlenmesi mortalite ve morbidite açısından önemlidir. COVID-19 hastalığı nedeniyle hastanede tedavi edilen hastaların %75'inden fazlası oksijen tedavisine ihtiyaç duyar. Hastalara öncelikle nazal kanül, oksijen maskesi, rezervuarlı oksijen maskesi gibi ile konvansiyonel oksijen desteği, konvansiyonel oksijen desteğine rağmen yeterli oksijenizasyon sağlanamazsa noninvaziv ventilatör (NIV) ve yüksek akışlı nazal kanül (HFNC) denenebilir. NIV veya HFNC yapılan hastalar entübasyon açısından dikkatli izlenmelidir. Ancak; NIV ve HFNC'ye rağmen yetersiz oksijenizasyon veya klinik bozulma mevcutsa invaziv mekanik ventilatör desteğine geçmek için geç kalınmaması mortalite açısından önemlidir (46–48). İnvaziv mekanik ventilasyona (IMV) ihtiyaç duyan hastalar için düşük tidal hacimlerde (4-8 mL/kg, öngörülen vücut ağırlığı) ve plato basıncı 30 mg Hg'nin altında olan akciğer koruyucu ventilasyon önerilir. Pron pozisyon verme, daha yüksek PEEP stratejisi ve kas gevşeticilerle kısa süreli nöromusküler blokaj oksijenasyonu iyileştirebilir (46).

2.6.1.1. Düşük akımlı oksijen veren sistemler

COVID-19 hastalarında görülen hipoksi patofizyolojisinin altında endotel hasarı yatar. Endotel hasarı pulmoner vazoregülasyonu bozulması ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu nedeni ile olur. Ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu hipoksinin ilk nedenidir. COVID-19 hastalığının amaç, SH<24/dk ve SpO₂ %94'ün üzerinde tutmaktır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi komorbiditeleri olan hastalarda hedeflenen değerler değişebilir (49). Oksijen tedavisi özellikle COVID-19'un en önemli adjuvan tedavisidir. COVID-19 nedeniyle solunum sıkıntısı çeken hastalar için nazal kanüller, oksijen maskeleri, rezervuarlı maskeler gibi tek kullanımlık oksijen veren arayüzler bulunmalıdır (6). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu solunum sıkıntısı ve hipoksi tedavisinde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Dispne ile birlikte oksijen satürasyonu %94'ün altına düşerse, satürasyon düzeylerini %90-96'nın üzerinde tutmak için genellikle oksijen tedavisine başlanması önerilir. Dispneik hastalar için düşük akışlı, akut solunum yetmezliği gelişen hastalar için yüksek akışlı oksijen endikedir

(50). SpO₂ değeri %90'ın altında olan, "sessiz hipoksi" görülen hastalarda, acil olarak oksijen tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Oksijen tedavisinin amacı, SpO₂>%90'ın üzerinde tutmaktır. Entübe edilmemiş COVID-19 hastalarında, düşük akışlı oksijen tedavisinde rezervuarlı oksijen maskesi kullanımı damlacıkların dağılımını sınırladığı için en güvenli yolunu sunar (40).

DSÖ'nün COVID-19 hastalığı sınıflandırılmasına göre hafif hastalığı olan ve SpO₂ %94-97 ile başvuran hastalarda oksijen tedavisi için basit bir yüz maskesi veya nazal kanül kullanılabilir. Orta derecede hastalığı olan hastalar (oda havasında SpO₂ %90-94), virüs bulaşmasını kontrol altına almak için izole edilmelidir. SpO₂ <%94, SH >30/dk, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) veya kronik dispnesi olan hastalarda, daha yüksek düzeyde oksijen sağlamak için %40 oksijen desteği ile venturi maskesi uygulanmalıdır. 6 saat venturi maskesi rağmen çok az veya hiç iyileşme olmazsa, noninvaziv ventilasyon (NIV) düşünülmelidir. Şiddetli hastalık/ARDS ile başvuran hastalar için, acil oksijen tedavisi 5 L/dk'da başlatılmalı ve erişkinlerde SpO₂≥%90 hedef için titre edilmelidir. Yüz maskeleri ile karşılaştırıldığında HFNC tedavisi bu durumlarda entübasyon ihtiyacını azaltmada çok daha etkilidir. Hiperkapni (obstrüktif akciğer hastalığının alevlenmesi ve kardiyojenik pulmoner ödeme bağlı), hemodinamik instabilite, çoklu organ yetmezliği, mental durum değişikliği veya oksijen saturasyonunun %90'ın altında kötüleşmesi durumlarında, endotrakeal entübasyon düşünülmelidir (6).

2.6.1.2. Yüksek akışlı nazal kanül tedavisi

HFNC tedavisi, tipik olarak 20-60 L/dk gibi yüksek akışlarda nemlendirilmiş ve ısıtılmış oksijen verilmesini ifade eder. HFNC, hastanın akış talebini karşılar, üst solunum yolunda bir oksijen rezervuarı oluşturarak ölü boşluğu azaltır (azaltılmış CO₂ yeniden soluma) ve kollabe alveollerin açılmasına yardımcı olabilecek ılımlı PEEP sağlar ve bunların sonucunda hasta konforunun, sekresyonların atılmasını, ventilasyonu, oksijenizasyonu, tidal volümü, CO₂ atılımını artırır, solunum iş yükünü, solunum sayısını azaltır (5). HFNC tedavisi, SpO₂>%90-92'nin korunmasının mümkün olmadığı ve/veya yüz maskesi ile standart oksijen tedavisi ile artan solunum işi, kötüleşen hipoksi veya dispne düzelme olmadığı durumlarda kullanılır. Fiber optik trakeal entübasyonun gerekli olduğu kritik

hastalarda ve NIV döngüleri arasındaki kesintiler için faydalıdır. Yüksek akışlı oksijen tedavisi gören hastalar, klinik bozulma ve "sessiz hipoksemi" açısından dikkatle izlenmelidir. Akış>50 L/dk ve FiO₂>%70 olmasına rağmen bir saat sonra düzelmeyen hastaların NIV'e geçilmesi önerilir. HFNC tedavisi alan hastalar, hastanın kısa bir süre sonra düzelmemesi veya aniden dekompanse olması durumunda endotrakeal entübasyon açısından izlenmelidir (6).

2.6.1.3. Entübasyon

Hastalar NIV yöntemi ile 5 dk %100 oksijen ile preoksijenasyon edilip, hızlı seri entübasyon tercih edilmelidir. Endotrakeal entübasyon işlemi virüs bulaşı açısından aerosol oluşturan yüksek riskli bir işlem olması nedeniyle, negatif basınçlı odada, entübasyon konusunda uzman personel tarafından tüm vücut önlüğü, N95 maskesi ve koruyucu gözlük gibi tüm kişisel koruyucu ekipmanlar giyildikten sonra gerçekleştirilir. COVID-19 hastalarında entübasyon için en uygun zamanın ne olduğu hala tartışmalıdır. Düşük tidal volüm (4-8 mL/kg ideal vücut ağırlığı), yüksek PEEP ve düşük inspiratuar basınçlar (plato basıncı<30 cmH₂O, driving basıncı ≤15 cmH₂O) ile akciğer koruyucu strateji uygulanarak mekanik ventilasyon başlatılır. Yüksek PEEP, alveoler kollapsı azaltarak oksijenizasyonda iyileştirir. Ancak; hemodinamik instabilite ve barotravma açısından dikkatli olunmalıdır. Mekanik ventilatör uyumsuzluğu olan yüksek plato basıncı olan hastalarda nöromusküler bloke edici ajanlar kısa süreli düşünülebilir (6,44,50).

2.6.1.4. Trakeostomi ve weaning

Trakeostomi, kritik hastalarda yapılan en yaygın prosedürlerden biridir. Uzun süreli entübasyon, subglottik stenoz, laringeal granülom ve disfoni gelişimi için bir risk faktörüdür. SARS-CoV-2'nin kendisi, COVID-19 hastalarında artan laringeal ödem ve patolojiye neden olabilir. Üst hava yolu obstrüksiyonu olan, uzun süredir entübe olan, uzun süreli mekanik ventilatör ihtiyacı öngörülen hastalarda, solunum desteğinden ayırmak, pulmoner temizliği ve ağız bakımını kolaylaştırmak ve aspirasyonlara karşı korumak için trakeostomi işlemi uygulanmaktadır. Nöromusküler blokaj ve sedasyon ilaçlarının düzeyinin azaltılmasına, mekanik ventilasyon ihtiyacının azalmasına ve YBÜ'de ortalama kalış süresinin

azaltılmasına olanak tanır (51). Laringeal rehabilitasyonu kolaylaştırmak için translaringeal tüpün çıkarılmasını sağlamak ve endotrakeal entübasyon tüpü olmadan invaziv ventilatör desteği sağlanabilmesi için bir arayüz sunar. COVID-19 hastalarının tipik olarak diğer viral pnömonisi olan hastalardan daha uzun ventilatör ihtiyacının olması, trakeostomi uygulamasının yaşam süresini arttırabileceği, ventilatör desteğinden ayrılmaya yardımcı olabileceği gösterilmiştir. COVID-19'lu hastada trakeostomi işlemi uygulanırken entübasyon işleminde de olduğu gibi yüksek bulaşıcılık ve ciddi hastalık riski ile hastaya yönelik potansiyel faydaların yanı sıra sağlık personeline yönelik potansiyel risklerin de dikkate alınması gerekir (52). Yoğun bakım ünitelerinde trakeostominin yatak başı uygulanabilmesi, düşük maliyet, hastaların ağır ARDS tablosunda olup ameliyathaneye transportunun uygun olmaması ve transport sırasında görülebilecek komplikasyonlar nedeniyle perkütan trakeostomi yöntemi daha sık kullanılmaktadır (5).

Weaning kararı, hastaların bilinç düzeyine, yeterli öksürük oluşturabilmesine, hemodinamik stabilitesine ve 2 dakika spontan solunum denemesi sırasında Hızlı Yüzeyel Solunum Index'inin 100'ün altında olmasına göre verilir (53).

2.6.1.5. Ekstübasyon

COVID-19, IMV gerektiren ARDS'ye neden olabilir. Entübe edilen hastaların yarısı uzun süreli mekanik ventilasyon ihtiyacı gösterirken bu hastaların yarısından azı ventilatör desteğinden ayrılabilir (54). Ekstübasyon, anestezi hastaya yakın olmasını gerektiren, genellikle öksürük ile ilişkili aerosol üreten bir prosedürdür (55).

Hastanın mekanik ventilatör ayarlarında PEEP 5-8 cmH₂O ve FiO₂ 0.4-0.5 iken PaO₂/FiO₂'in 200'ün, pH'ın 7.3'ün üstünde olması yeterli oksijenizasyonun ve ventilasyonun olduğunu gösterir. Spontan solunum denemesi 30 dakika ila 2 saat arasında basınç destekli ventilasyon ile kapalı sistemler kullanılarak uygulanabilir. Ekstübasyon başarısızlığı olasılığını azaltmak için COVID-19 hastalarında ekstübasyon sonrası planlı NIV uygulanabilir. COVID-19 olan hastalarda, ekstübasyon başarısızlık oranı %5 ila %30 arasında değişir, yoğun bakımda kalış süresini iki katına çıkarır ve mortaliteyi önemli ölçüde artırır. COVID-19'lu

hastaların mekanik ventilatörde geçirdikleri süreyi azaltmak ve ekstübasyon başarısını artırmak, daha kısa YBÜ ve hastane yatışlarını sağlamak açısından büyük önem taşımaktadır (53,56,57).

2.6.1.6. Pron pozisyon

Oksijen tedavisine ek olarak, COVID-19 hastalarında oksijenasyonu iyileştirmek için adjuvan tedavi olarak pron pozisyon kullanılabilir (40). Pron pozisyon ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu, intrapulmoner şantı azaltır. Supin pozisyonda, artan transpulmoner basınç gradyanı ve mediastenden gelen doğrudan basıncın etkisiyle alveollerin sıkışmasına bağlı olarak ventral alveollerin overinflasyon ve dorsal alveollerin atelektazisine neden olarak akciğer fonksiyonuna zararlı olabilir. Pron pozisyon ventral alveolar aşırı distansiyonu ve dorsal alveolar kollapsı azaltarak ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu ve intrapulmoner şantı azaltır. Pron pozisyon verme dorsal akciğer bölgelerinden solunum salgılarının drenajını kolaylaştırabilir. Pron pozisyonda ventilatörden gelen mekanik kuvveti tüm akciğere eşit olarak dağıtırak akciğer hasarını azaltır. Düşük tidal volüm ventilasyonu ile sinerjik akciğer koruyucu etkileri olabilir (58).

ARDS hastalarında pron pozisyonlama 1970'lerden beri kullanılmaktadır ve orta ila şiddetli ARDS'li mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda pron pozisyonun erken başlanması ve 16 saatten uzun uygulanması mortaliteyi azalttığını gösterilmiştir. Pron pozisyonda en sık basınç ülserleri olmak üzere planlanmamış ekstübasyon, santral veya arteriyel hatların çıkarılması, bronkoaspirasyon, geçici desatürasyon, hipotansiyon, yüz ödemi, kornea aşınmaları, brakial pleksus yaralanması gibi komplikasyonlar görülür (59).

2.6.1.7. Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu (ECMO)

ECMO, refrakter solunum ve kalp yetmezliği için bir kardiyopulmoner destek aracıdır. ECMO, nöromüsküler blokaj, yüksek PEEP ve pron pozisyonu uygulamalarını da içeren optimal ventilasyon stratejilerinin yapılmasına rağmen ısrarcı hipoksemisi ve hiperkarbisi devam eden hastalarda önerilmektedir. Mekanik ventilasyonda akciğer koruyucu stratejilere izin verir, ventilatöre bağlı akciğer hasarını önlerken pulmoner parankim ve fonksiyonun zamanla iyileşmesine izin

verir. COVID-19 hastalarında ECMO'dan önce nöromusküler bloke edici ilaçlar ve pron pozisyonun verilmesi şiddetle tavsiye edilir. ECMO, COVID-19 ile ilişkili ARDS için yaygın olarak kullanılmıştır (54,60,61).

2.6.2. Akut Böbrek Hasarı Yönetimi

Kritik hastalarda ABH için renal replasman tedavisi (RRT) endikasyonları, hastaların COVID-19 durumundan bağımsız olarak belirlidir. Böbrek hastalıkları: küresel sonuçların iyileştirilmesi vakfı (KDIGO) kılavuzuna göre RRT uygulanır. RRT'ye metabolik ve sıvı taleplerini böbreğin karşılama kapasitesini aştığı durumlarda başlanır. RRT endikasyonu olmayan hastalarda konservatif tedavi şunları içerir: diüretikler ve hiperkalemi ve metabolik asidozun aktif yönetimi için potasyum bağlayıcılar ve sodyum bikarbonat kullanılır. Konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda RRT endikedir. ABH olan kritik hastalarda sürekli RRT kullanımı tercih edilmeye devam etmektedir (44,62).

2.6.3. Sepsis-Septik Şok

Sepsis, enfeksiyona disregüle konakçı yanıtı sonucu ortaya çıkan hayatı tehdit eden organ işlev bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Organ işlev bozukluğu ölçüsü ise Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru skorunda ≥ 2 puanlık akut bir değişiklik olarak belirtilmiştir. Septik şok ise sepsis hastalarında yeterli sıvı resusitasyona rağmen ortalama arteriyel basıncı 65 mmHg üstünde tutmak için vazopressör gerekliliği veya normotansif hastada laktat düzeyinin 2 mmol/L olması durumudur. Sepsis, sık görülen ve mortalite ile ilişkili bir klinik durumdur. Sepsise neden olan en sık klinik durum pnömonidir. Sepsiste sitokin aracılı hiperinflamatuvar faz ve immünosupresif faz görülür. İmmün yetmezlik, sepsisin septik şoka ilerlemesini büyük ölçüde etkiler (63–65).

Sepsis/septik şok YBÜ'deki ölümlerin sık nedenlerinden birisidir. SARS-CoV-2 de, küresel sağlığı tehdit eden MERS-CoV, SARS-CoV gibi sepsise neden olmaktadır (63). SARS-CoV-2 ile enfekte olan ve kritik COVID-19 hastalığına ilerleyen hastalarda sepsis yüksek oranda gözlenmektedir. Sitokin fırtınası, prokoagülan durum, TLR sinyali, PAMP ve DAMP, NET, inflamasyon, lipid profilindeki değişiklikler COVID-19'a bağlı görülen sepsisin patogeneğinde rol oynamaktadır (66).

2.6.4. Sitokin Fırtınası

Sitokin fırtınası; enfeksiyon, otoimmün hastalık gibi bağışıklık sisteminin hiperaktivasyonu ve artmış proinflamatuvar mediatörlerin salınımından kaynaklanan çoklu organ yetmezliği hatta ölüme sonuçlanabilen kontrolsüz sistemik hiperinflamasyon durumudur. Sitokin fırtınası COVID-19'da önemli bir patojenetik faktördür. Hiperinflamasyon ve sitokin salınımı sendromu (CSS), SARS-CoV-2'de ARDS, MODS ve ölümün başlıca nedenleri arasındadır. Akut COVID-19 hastalarında şiddetli morbidite ve mortalite ile doğrudan bağlantılıdır. CSS ve ARDS riskini azaltmak için terapötik stratejiler esastır (67).

Virüse karşı yetersiz immün yanıt, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında sitokin fırtınasının gelişmesinin nedenlerinden biridir. İmmünosupresif ve antiinflamatuvar özellikleri ile bulunan kortikosteroidler, çok sayıda inflamatuvar ve otoimmün durumu tedavi etmek için kullanılır. COVID 19 hastalarında ilk olarak ampirik tedavi olarak başlanılmış olup COVID-19 Tedavisinin Randomize Değerlendirilmesi (RECOVERY) çalışmasında hastanede yatan oksijen tedavisi veya mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda deksametazon uygulanmasının mortalitede önemli bir azalttığı gösterilmesi üzerine kortikosteroidler tedavinin bir parçası haline geldi (68). Deksametazonun değerlendirildiği başka bir çalışmada, oksijen veya IMV alan hastalarda 28 günlük mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (69).

Sitokin fırtınasının tedavisinde steroidler haricinde inflamatuvar moleküllerin etkileyen ilaçlar üzerinde çalışılmaktadır. Proinflamatuvar moleküllerden biri olan IL-1'in reseptör antagonisti olan anakinra, anti-IL-6 monoklonal antikoru olan tocilizumab, Janus kinaz (JAK) inhibitörleri, anti-TNF antikorları adalimumab ve infliximab'ın etkinlikleri test edilmektedir. CSS'ye, farmakolojik bir tedavi olmayan kandaki sitokinlerin dolaşımdan temizlenmesi yöntemine dayalı aferez tedavileri alternatif tedavi olarak uygulanmaktadır. Aferez tedavisi immün hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır ve bu tedavi yönteminin umut verici sonuçları bulunmaktadır. Birçok çalışmada, seçilmiş COVID-19 hastalarında terapötik plazma değişimini etkili bir tedavi yöntemi olarak bulunmuştur ancak yapılan randomize kontrollü çalışmalarda verilerin yeterli olmadığı bildirilmektedir (70,71).

2.6.5. Koagülopati

Yüksek düzeyde inflamatu r sitokinlere ve koagülasyon yolağının aktivasyonuna yol açabilen COVID-19'a sekonder hipoksi ve sistemik inflamasyona bağlı hiperkoag lasyona neden olur. COVID-19, büyük damarlarda (DVT, PE) ve daha küçük damarlarda tromboz riskini önemli ölçüde arttırmıştır. Risk altındaki hastalar için tromboprofilaksi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanır. COVID-19'a bağlı hastane yatışlarında profilaktik dozda, yoğun bakım yatışlarında terapötik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin verilmelidir. Böbrek yetmezliği durumunda doz azaltılmalıdır. Aktif kanama ve trombosit sayısının $<30 \times 10^9/L$ olması gibi antikoagülan tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda uygulanmamalıdır. Trombotik komplikasyonların taranmasında klinik dikkatlilik gereklidir (5,49,72).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Çalışma Onayı

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'nun 11.05.2022 tarihli 2012-KAEK-20 sayılı onayı (Ek-1) alındıktan sonra 11 Mart 2020 ile 31 Mart 2022 tarihleri arasında retrospektif bir çalışma olarak gerçekleştirildi.

3.2. Hasta Verileri ve Takibi

11 Mart 2020 ile 31 Mart 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesini Pandemi Yoğun Bakımlarında yatan 619 hasta çalışmamıza dahil edildi. COVID-19 RT-PCR testi pozitif olan, 18 yaş üstü olanlar dahil edilirken, COVID-19 RT-PCR testi negatif olup toraks bilgisayarlı tomografi bulguları veya semptomları COVID-19 uyumlu olanlar dahil edilmemiştir. Çoklu yoğun bakım yatışı olanların ilk yoğun bakım yatışı kabul edilmiştir. Hastaların verilerine hastane bilgi sistemi ve yoğun bakım hemşire gözlemleri incelenerek ulaşılmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite durumları (HT, iskemik kalp hastalığı, KY, ritim bozukluğu, periferik arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı, solid organ malignitesi, kronik böbrek hastalığı, GİS veya KC hastalığı, nörolojik hastalığı, transplantasyon öyküsü, otoimmün veya romatolojik hastalığı, hematolojik maligniteleri, immün yetmezlik hastalıkları, obezite, hiperlipidemi, diabetes mellitus, tiroid hastalığı, gebelik, travma öyküsü), sigara içiciliği, aşı durumu, kullandıkları ilaçlar ve uygulanan tedaviler analiz edildi. Yoğun bakıma alınma nedenleri, yoğun bakıma kabul edildiği ünite, hava yolu yönetimi, yoğun bakım sürecinde kullanılan hava yolu yönetimi, mekanik ventilatör ihtiyacını ve süresi pron pozisyon, ECMO, yoğun bakım sürecinde görülen komplikasyonlar (solunumsal, böbrek, hematolojik, GİS, KC, kardiyak, periferik dolaşım bozukluğu, nörolojik komplikasyonlar, hipoalbumemi, MODS, DİC, sepsis/septik şok, kanama, tromboz/emboli, elektrolit imbalansı), yoğun bakım yatışının ilk gününde Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA) ve Akut Fizyoloji ve Kronik

Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II) skorları, 1., 3., 7., 14., 21. ve 28. günlerindeki laboratuvar parametreleri (CRP, D-dimer, ferritin, fibrinojen, hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil, monosit sayısı, trombosit sayısı, serum kreatinin düzeyi, prokalsitonin), PaO₂/FiO₂ oranı, ARDS sınıflandırılması, kültür üremeleri, COVID-19 tedavisinde kullanılan destek tedaviler (tocilizumab, intravenöz immunglobulin, plazmaferez), yoğun bakım ve hastane yatış süreleri incelendi. Hastalar sağ kalanlar ve ölenler olarak gruplandırıldı. Ölen grup 1., 2., 7., 14., 21., 28. ve 28. günden sonraki ölenler olarak ayrılıp oranları incelendi. DSÖ'ye göre RT-PCR test sonuçlarına göre Türkiye'de COVID-19 hasta sayılarına göre birinci, ikinci ve üçüncü dalgada mortaliteyi etkileyen faktörlerin arasında farklılık olup olmadığına bakıldı.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YBÜ'de yatışı yapılan COVID-19 RT-PCR testi pozitif olan hastalar, daha önce favipravir tedavisi almamışlarsa veya tamamlanamamışsa favipravir tedavisi uygulanmış, tamamlanmışsa favipravir tedavisi uygulanmamıştır. Bütün hastalara kontrendike durum yoksa kilosunu uygun dozdan antikoagülan tedavi uygulanmıştır. YBÜ'müzde tüm hastalara metilprednizolon tedavisi uygulanmış, hastaların kilolarına göre 1-2 mg/kg/gün olarak başlanılıp, hastaların kliniğine göre doz ayarı yapılmıştır. Hastalarda gelişen sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için kültür üremelerine uygun şekilde antibiyoterapileri düzenlenmiştir.

ARDS tanısı ve sınıflandırılması 2012 Berlin Kriterlerine (Bkz; Ek-2. Tablo 1) göre ve sepsis/septik şok tanımlaması 2016 yılında yayınlanan uluslararası sepsis tanı kriterlerine göre yapılmıştır. Çalışmamızda ABH, KDIGO kriterlerine (Bkz; Ek-2. Tablo 2) göre yapılmış, evre 1, 2, 3 böbrek yetmezliği olanların hepsi ABH olarak değerlendirilmiştir. Bilinen kronik böbrek hastalığı olup rutin hemodiyaliz tedavisi alanlar yoğun bakımda görülen klinik durumlar arasında olan hemodiyaliz tedavisine dahil edilmemiştir ve hastaların rutin hemodiyalize yoğun bakım sürecinde devam etmiştir. COVID-19 birinci, ikinci ve üçüncü dalga tarihleri, DSÖ sitesinde ülkemizin vaka sayılarına göre oluşturulan grafik baz alınarak belirlenmiştir. Birinci dalga Mart 2020 ile Ocak 2021, ikinci dalga Şubat 2021 ile Haziran 2021, üçüncü dalga Haziran 2021 ile Mayıs 2022 tarihleri arasındadır (<https://covid19.who.int/region/euro/country/tr>).

3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 18[©] Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi ve Fisher-Exact Test kullanılmıştır. Bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımları sağlanmadığından dolayı Mann Whitney U testi yapılmıştır. Hastalarda laboratuvar parametrelerinin mortaliteyi tahmininde ayırt edici performansın belirlenmesi amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış ve analiz sonuçları eğri altında kalan alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve özgüllük değerleri ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Parametrelerin optimal kesim noktaları Youden indeks ile hesaplanmıştır. Hastalarda mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 619 hastanın 187'si (%30,2) kadındır ve ortalama yaş değerleri 66 (55-76) yıl olarak hesaplanmıştır. Ortanca boy uzunlukları 170 (160-175) cm, ağırlıkları 80 (70-90) kg, vücut kitle indeksi (BMI) 27,7 (23,7-31,3) kg/m² olarak hesaplanmıştır. Obez hasta oranı %32, aktif sigara içen hasta oranı ise %17,3'tür (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik özellikler

Değişkenler (n=619)	Medyan (IQR) / n (%)
Yaş (yıl)	66 (55-76)
Yaş grupları	
18-55 yıl	155 (25)
56-63 yıl	112 (18,1)
64-68 yıl	79 (12,8)
≥69 yıl	273 (44,1)
Cinsiyet	
Kadın	187 (30,2)
Erkek	432 (69,8)
Boy (cm)	170 (160-175)
Ağırlık (kg)	80 (70-90)
BMI (kg/m²)	27,7 (23,7-31,3)
Obezite	
Yok	421 (68)
Var	198(32)
Obezite grupları	
<30	421 (68)
30-35	120 (19,4)
35-40	51 (8,2)
>40	27 (4,4)
Sigara	
Yok	266 (43)
Aktif içici	107 (17,3)
Exsmoker	244 (39,4)
Bilinmiyor	2 (0,3)

Komorbiditesi olan 552 (%89,2) hasta bulunmaktadır. En sık görülen komorbid hastalıklar sırası ile HT (%45,4), diabetes mellitus (DM) (%32,5), obezite (%32), iskemik kalp hastalığı (İKH) (%23,6), kronik akciğer hastalığı (%19,1) ve nörolojik hastalıklardır (%18,1). Transplantasyon yapılan 44 hasta bulunmaktadır ve bunların 35'i böbrek, 5'i KC, 3'ü kalp, 1'i ise böbrek ve kalp transplantasyonu

olmuştur. Gebelik durumu olan 10 hasta bulunmaktadır, 10 gebenin 2'si 2. trimester, 8'i 3. trimesterdedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Komorbidite durumları

Değişkenler (n=619)	n (%)
Komorbidite	
Yok	67 (10,8)
Var	552 (89,2)
Komorbidite sayısı	
Yok	67 (10,8)
1	143 (23,1)
2	158 (25,5)
3 ve üzeri	251 (40,5)
HT	281 (45,4)
İKH	146 (23,6)
KY	74 (12)
Ritim bozukluğu	63 (10,2)
Periferik arter hastalığı	8 (1,3)
Kronik akciğer hastalığı	118 (19,1)
Solid organ malignite	75 (12,1)
Kronik böbrek hastalığı	73 (11,8)
GIS veya KC hastalığı	18 (2,9)
Nörolojik hastalık	112 (18,1)
Transplantasyon	44 (7,1)
KC	5
Böbrek	35
Kalp	3
Böbrek + kalp	1
Otoimmün veya romatolojik hastalık	36 (5,8)
Hematolojik maligniteler	53 (8,6)
İmmün yetmezlik durumları	4 (0,6)
Obezite	198 (32)
Hiperlipidemi	20 (3,2)
DM	201 (32,5)
Tiroid hastalığı	44 (7,1)
Gebelik	10 (1,6)
2. trimester	2
3. trimester	8
Travma	10 (1,6)
Diğer	40 (6,5)

İlaç kullanımı olan 468 (%75,6) hasta bulunmaktadır. Kemoterapi (KT) alanların oranı %6,1, radyoterapi (RT) alanların oranı %2,4, kortikosteroid kullananların oranı %9,7, immünsüpresif ilaç kullananların oranı %8,9, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokörü (ACEI/ARB)

kullanılanların oranı %19,1 ve diğer ilaçları kullananların oranı %58,3'tür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kullanılan ilaçlar

Değişkenler (n=619)	n (%)
Kullanılan ilaçlar	
Yok	151 (24,4)
Var	468 (75,6)
KT	38 (6,1)
RT	15 (2,4)
Kortikosteroid	60 (9,7)
İmmünespresif	55 (8,9)
ACEI/ARB	118 (19,1)
Diğer	361 (58,3)

Hastaların COVID 19 aşısını yaptırma durumu analiz edildiğinde 473 hastanın (%76,4) aşısız olduğu tespit edilmiştir. Sinovac aşısı olan 81 (%13,1), Biontech aşısı olan 29 (%4,7), hem Sinovac hem Biontech aşısı olan 36 (%5,8) hasta bulunmaktadır. Aşılar ve dozları ile ilgili bulgular Tablo 4.4 ile sunulmuştur.

Tablo 4.4. COVID 19 aşısı yaptırma durumları

Değişkenler (n=619)	n (%)
Aşı	
Yok	473 (76,4)
Sinovac	81 (13,1)
Biontech	29 (4,7)
Sinovac+Biontech	36 (5,8)
Sinovac doz	
0 doz	503 (81,3)
1 doz	7 (1,1)
2 doz	82 (13,2)
3 doz	26 (4,2)
4 doz	1 (0,2)
Biontech doz	
0 doz	552 (89,2)
1 doz	27 (4,4)
2 doz	30 (4,8)
3 doz	10 (1,6)

Hastaların %16,5'i dış merkezden, %83,5'i hastane içinden yoğun bakıma kabul edilmişlerdir. Yoğun bakıma gelen hastaların büyük kısmı (%46,2) pandemi servisinden, %28,9'u acil servisten, %20,2'si başka bir yoğun bakımdan, %2,7'si postoperatif, %1,9'u ise klinik servisten gelmiştir. Yoğun bakıma en sık görülen nedenler solunum sıkıntısı (%67,9) ve hem septik şok hem de solunum sıkıntısı (%12) nedeniyle hastalar kabul edilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Yoğun bakıma kabul edilme ile ilgili özellikler

Değişkenler (n=619)	n (%)
Yoğun bakıma kabul edildiği yer	
Dış merkez	102 (16,5)
Hastane içi	517 (83,5)
Yoğun bakıma kabul edildiği bölüm	
Acil servis	179 (28,9)
Pandemi servisi	286 (46,2)
Klinik servisi	12 (1,9)
Yoğun bakım	125 (20,2)
Postoperatif	17 (2,7)
Yoğun bakıma kabul nedeni	
Solunum sıkıntısı	420 (67,9)
Postoperatif	15 (2,4)
MI	12 (1,9)
Sepsis	17 (2,7)
Septik şok	15 (2,4)
ABH	5 (0,8)
Solunum sıkıntısı + septik şok	74 (12)
Diğer	61 (9,9)

Tablo 4.6 ve Tablo 4.7'de hastaların klinik özellikleri ile ilgili özellikler gösterilmiştir.

Yapılan analizlere göre YBÜ'ye kabulündeki hava yolu yönetiminde en çok rezervuarlı oksijen maskesi (%49,9) ve IMV (%21) kullanıldığı gözlenmiştir. Hastalar hastanede 16 (10-25) gün, yoğun bakımda ise 8 (4-14) gün kalmışlardır. 256 hasta (%41,4) yoğun bakım sonrası servise transfer edilir iken, 363 (%58,6) hasta ölmüştür. Hastalardaki COVID-19 sürüntü örneğinin pozitif kalma süresi 13 (9-20) gün olarak hesaplanmıştır. İnvaziv mekanik ventilasyonda entübe kalma

süresi ortanca değeri 2 (0-7)'dir. 8 (%1,3) hastada ev tipi mekanik ventilasyon kullanılmaktadır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Klinik özellikler (I)

Değişkenler (n=619)	Medyan (IQR) / n (%)
Yoğun bakım ünitesine kabulündeki havayolu yönetimi	
Nazal oksijen kanülü	102 (16,5)
Maske oksijen	61 (9,9)
Rezervuarlı oksijen maskesi	309 (49,9)
NIV	4 (0,6)
HFNC	5 (0,8)
IMV	130 (21)
Trakeostomi	8 (1,3)
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	8 (4-14)
Hastanede kalış süresi (gün)	16 (10-25)
Yoğun bakım sonrası transfer edildiği yer	
Servis	256 (41,4)
COVID 19 sürüntü örneğinin pozitif kalma süresi (gün)	13 (9-20)
Entübasyon sayısı	1 (0-1)
Ekstübasyon sayısı	0 (0-0)
IMV süresi (gün)	2 (0-8)
0-6	226 (36,5)
7-9	64 (10,3)
10-17	71 (11,5)
≥18	53 (8,6)
IMV entübe süresi (gün)	2 (0-7)
IMV trakeostomize süresi (gün)	0 (0-0)
Dekanüle	
Yok	609 (98,4)
Var	10 (1,6)
Ev tipi mekanik ventilatör	
Yok	611 (98,7)
Var	8 (1,3)
Pron pozisyon	
Verilmedi	400 (64,6)
Verildi, spontan solunum	148 (23,9)
Verildi, entübe	36 (5,8)
Verildi, spontan+entübe	35 (5,7)

Hastaların 11'ine (%1,8) 1 defa, 2'sine (%0,3) 2 defa ECMO tedavisi uygulanmıştır. YBÜ'ye kabul öncesi veya YBÜ'de kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) nedeni ile entübe edilen 56 (%9) hasta bulunmaktadır. 507 (%81,9) hastaya düşük akımlı oksijen veren sistem, 106 (%17,1) hastaya NIV, 226 (%36,5) hastaya HFNC, 402 (%64,9) hastaya IMV uygulanmıştır. 47 hasta ektübe edilmiş (%7,6), bu hastaların 18'i (%2,9) reentübe olmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Klinik özellikler (II)

Değişkenler (n=619)	Medyan (IQR)/ n (%)
ECMO	
Yok	606 (97,9)
1 kez	11 (1,8)
2 kez	2 (0,3)
ECMO'da kalış süresi (gün)	0 (0-0)
CPR nedeni ile entübasyon	
Yok	563 (91)
Var	56 (9)
Düşük akımlı oksijen veren sistem	
Yok	112 (18,1)
Var	507 (81,9)
NIV	
Yok	513 (82,9)
Var	106 (17,1)
HFNC	
Yok	393 (63,5)
Var	226 (36,5)
IMV	
Yok	217 (35,1)
Var	402 (64,9)
Ekstübasyon	
Yok	572 (92,4)
Var	47 (7,6)
Başarısız ekstübasyon	
Yok	601 (97,1)
Var	18 (2,9)

Yoğun bakım sürecinde antifungal tedavi verilen 191 (%30,9) hasta mevcuttur. Eritrosit süspansiyonu (ES) 171 (%27,6), taze donmuş plazma (TDP)

59 (%9,5), trombosit süspansiyonu 52 (%8,4) hastaya replase edilmiştir. Plazmaferez 5 (%0,8), intravenöz immunglobulin (IVIG) 15 (%2,4), tocilizumab 14 (%2,3) hastanın tedavisinde uygulanmıştır. YBÜ kabulünde inotrop/vazopressör ihtiyacı olan 131 (%21,2), YBÜ yatışı sırasında inotrop/vazopressör ihtiyacı olan 355 (%57,4) hasta bulunmaktadır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Yoğun bakım sürecinde verilen destek tedaviler

Değişkenler (n=619)	n (%)
Plazmaferez	
Yok	614 (99,2)
Var	5 (0,8)
Antifungal	
Yok	428 (69,1)
Var	191 (30,9)
ES	
Yok	448 (72,4)
Var	171 (27,6)
ES miktar (n=171)	
<5 Ü	140 (81,9)
≥5 Ü	31 (18,1)
TDP	
Yok	560 (90,5)
Var	59 (9,5)
TDP miktar (n=59)	
<5 Ü	38 (64,4)
≥5 Ü	21 (35,6)
Trombosit süspansiyonu	
Yok	567 (91,6)
Var	52 (8,4)
Trombosit süspansiyonu miktar (n=52)	
<5 Ü	32 (61,5)
≥5 Ü	20 (38,5)
IVIG tedavisi	
Yok	604 (97,6)
Var	15 (2,4)
Tocilizumab tedavisi	
Yok	605 (97,7)
Var	14 (2,3)
YBÜ kabulünde inotrop / vazopressör ihtiyacı	
Yok	488 (78,8)
Var	131 (21,2)
YBÜ yatışı sırasında inotrop / vazopressör ihtiyacı	
Yok	264 (42,6)
Var	355 (57,4)

Yoğun bakım yatışı sırasında hastaların %90,3'ünde akciğer komplikasyonu gelişmemiştir, gelişenler içerisinde ise en sık görülen akciğer komplikasyonu pnömotoraks (%7,4) olmuştur. 281 hastada (%45,5) ABH gelişmiş olup ABH gelişen hastalarda en sık diüretik tedavisi (%21) uygulanmıştır. KC komplikasyonu hastaların %12,1'inde, hipoalbuminemi %18,1'inde, hematolojik komplikasyonlar %23,7'sinde, MODS %3,12'sinde, DİK %2,12'sinde ve GİS komplikasyonları %23,4'ünde gözlenmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Yoğun bakım yatışı sırasında görülen klinik durumlar (I)

Değişkenler (n=619)	n (%)
Akciğer komplikasyonları	
Yok	559 (90,3)
Pnömotoraks	46 (7,4)
Hemotoraks	5 (0,8)
Pulmoner ödem	8 (1,3)
Pnömotoraks+hemotoraks	1 (0,2)
Böbrek komplikasyonları	
Yok	338 (54,6)
ABH	91 (14,7)
ABH+RRT	15 (2,4)
ABH+Diüretik ihtiyacı	130 (21)
ABH+RRT+Diüretik ihtiyacı	45 (7,3)
KC komplikasyonları	
Yok	544 (87,9)
Var	75 (12,1)
Hipoalbuminemi	
Yok	147 (23,7)
Var	112 (18,1)
Hematolojik komplikasyonlar	
Yok	472 (76,3)
Var	147 (23,7)
MODS	
Yok	600 (96,9)
Var	19 (3,1)
DİK	
Yok	606 (97,9)
Var	13 (2,1)
GİS komplikasyonları	
Yok	474 (76,6)
Var	145 (23,4)

Yoğun bakım yatışı sırasında 372 hastada (%60,1) sepsis, 346 hastada (%55,9) septik şok, 63 hastada (%10,2) kanama, 24 hastada (%3,9) tromboz/emboli, 13 hastada (%2,1) periferik dolaşım bozukluğu, 138 hastada (%22,3) aritmi, 70 hastada (%11,3) nörolojik komplikasyonlar gelişmiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Yoğun bakım yatışı sırasında görülen klinik durumlar (II)

Değişkenler (n=619)	n (%)
Sepsis	
Yok	247 (39,9)
Var	372 (60,1)
Septik şok	
Yok	273 (44,1)
Var	346 (55,9)
Kanama	
Yok	556 (89,8)
Var	63 (10,2)
Tromboz/emboli	
Yok	595 (96,1)
Var	24 (3,9)
Periferik dolaşım bozukluğu	
Yok	606 (97,9)
Var	13 (2,1)
Kardiyak komplikasyonlar	
Yok	450 (72,7)
Aritmi	138 (22,3)
MI	7 (1,1)
Aritmi + MI	2 (0,3)
Aritmi + Kardiyoversiyon	21 (3,4)
Aritmi + MI + Kardiyoversiyon	1 (0,2)
Nörolojik komplikasyonlar	
Yok	549 (88,7)
Var	70 (11,3)

Yoğun bakım yatışı sırasında en sık görülen elektrolit imbalansı ve glisemik disregülasyon komplikasyonlarından hiperglisemi (%31,2) ve hiperpotasemi (%9,7) ve en sık görülen kan gazı komplikasyonu metabolik asidoz (%10,8) olmuştur. Operasyon ihtiyacı olan 22 (%3,6), yeniden yoğun bakım ihtiyacı olan 32 (%5,2) hasta olmuştur. Yeniden yoğun bakım ihtiyacı olan 32 hastanın 20'si (%62,5) yoğun bakım sürecinde ölmüştür (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Yoğun bakım yatışı sırasında görülen klinik durumlar (III)

Değişkenler (n=619)	n (%)
Elektrolit imbalansı ve glisemik disregülasyon	
Hipoglisemi	40 (6,5)
Hiperglisemi	193 (31,2)
Hiperpotasemi	60 (9,7)
Hipopotasemi	26 (4,2)
Hipernatremi	34 (5,5)
Hiponatremi	26 (4,2)
Kan gazı komplikasyonları	
Yok	532 (85,9)
Metabolik asidoz	67 (10,8)
Hiperkarbi	20 (3,2)
Diğer komplikasyonlar	
Yok	593 (95,8)
Var	26 (4,2)
Operasyon ihtiyacı	
Yok	597 (96,4)
Var	22 (3,6)
Yeniden yoğun bakım ihtiyacı	
Yok	587 (94,8)
Var	32 (5,2)
Yeniden YBÜ sonrası çıkılan bölüm (n=32)	
Servis	12 (37,5)

Tablo 4.12’de hastaların kültür sonuçları sunulmuştur. Polimikrobiyal üreme oranı katater kültüründe %1,9, balgam/trakea kültüründe %21, kan kültüründe %4,7 ve idrar kültüründe %5,7’dir.

Tablo 4.12. Kültür sonuçları

Değişkenler (n=619)	n (%)
Katater kültürü	
Yok veya <2 üreme	607 (98,1)
≥2 üreme (Polimikrobiyal)	12 (1,9)
Balgam/trakea kültürü	
Yok veya <2 üreme	489 (79)
≥2 üreme (Polimikrobiyal)	130 (21)
Kan kültürü	
Yok veya <2 üreme	590 (95,3)
≥2 üreme (Polimikrobiyal)	29 (4,7)
İdrar kültürü	
Yok veya <2 üreme	584 (94,3)
≥2 üreme (Polimikrobiyal)	35 (5,7)

Ölen 363 hastanın mortalite zamanları Tablo 4.13 ile gösterilmiştir. Hastaların %3,9’u ilk 24 saatte, %7,2’si ilk 48 saatte, %28,1’i 3-7 gün arasında, %31,4’ü 8-14 gün arasında, %15,7’si 15-21 gün arasında, %6,9’u 22-28 gün arasında ve %6,9’u 28 gün sonrasında ölmüştür.

Tablo 4.13. Mortalite

Mortalite (n=363)	n (%)
İlk 24 saat	14 (3,9)
İlk 48 saat	26 (7,2)
3-7 gün	102 (28,1)
8-14 gün	114 (31,4)
15-21 gün	57 (15,7)
22-28 gün	25 (6,9)
>28 gün	25 (6,9)

YBÜ’de ilk gün ortalama SOFA skoru $5,27 \pm 2,76$, ilk gün APACHE II skoru ise $13,69 \pm 7,66$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. SOFA ve APACHE II skorları

Değişkenler (n=617)	Ort $\pm$ SS	Medyan (IQR)
İlk gün SOFA skoru	$5,27 \pm 2,76$	4 (4-7)
İlk gün APACHE II skoru	$13,69 \pm 7,66$	12 (8-18)

Toplam 619 hastanın COVID dönemlerine göre dağılımı incelendiğinde %30’unun 1. dalga, %18,7’sinin 2. dalga, %51,2’sinin ise 3. dalga döneminde olduğu anlaşılmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. COVID dönemine göre dağılım

COVID Dönemi (n=619)	n (%)
1. dalga	186 (30)
2. dalga	116 (18,7)
3. dalga	317 (51,2)

Hastaların 1. gün bakılan CRP, D-dimer, ferritin, fibrinojen, hemogram parametreleri gibi laboratuvar tetkiklerinin sonuçları Tablo 4.16 ile gösterilmiştir. ARDS sınıflamasına göre 1. gün hastaların %54,5'i ağır, %26,3'ü orta, %10,7'si hafif ARDS'dir. %8,5 hastada ise 1. gün ARDS gözlenmemiştir (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Laboratuvar sonuçları 1. gün

Değişkenler	n	Ort±SS	Medyan (IQR)
CRP	614	107,59±81,17	92 (40-162)
D-dimer	455	6,05±13,07	1,89 (0,86-5)
Ferritin	448	1951,12±6995,67	692,5 (364-1435,5)
Fibrinojen	433	530,42±336,89	520 (367-633)
Hemoglobin	616	11,56±2,28	11,6 (9,9-13,2)
Lökosit sayısı	616	13426,7±18078,52	10455 (6985-15620)
Trombosit sayısı	616	235,28±121,38	224,5 (152-299)
Nötrofil sayısı	611	11710,88±15180,71	9276,8 (5864,3-14037,58)
Lenfosit sayısı	612	1218,33±8354,59	606,01 (382,77-1010,08)
Monosit sayısı	611	564,86±856,9	378,04 (209,25-621)
Eozinofil sayısı	611	37,54±150,45	0 (0-17,37)
Nötrofil/lenfosit (N/L) oranı	611	63,73±121,41	40,59 (26,62-64,64)
Monosit/lenfosit (M/L) oranı	610	0,89±1,12	0,63 (0,36-1)
Nötrofil/platelet (N/Plt) oranı	611	0±0	0 (0-0)
Kreatinin	616	1,45±1,53	0,9 (0,7-1,61)
Prokalsitonin	492	5,07±15,24	0,33 (0,11-1,79)
PaO ₂	615	88,12±47,91	74 (59-101)
PaO ₂ /FiO ₂	615	143,16±112,54	100 (70-180)
ARDS Sınıfı	615	n (%)	
Yok		52 (8,5)	
Ağır		335 (54,5)	
Orta		162 (26,3)	
Hafif		66 (10,7)	

Hastaların 3. gün bakılan CRP, D-dimer, ferritin, fibrinojen, hemogram parametreleri gibi laboratuvar tetkiklerinin sonuçları Tablo 4.17 ile gösterilmiştir. ARDS sınıflamasına göre 3. gün hastaların %53,1'i ağır, %28,4'ü orta, %10'u hafif ARDS'dir. %8,6 hastada ise 3. gün ARDS gözlenmemiştir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Laboratuvar sonuçları 3. gün

Değişkenler	n	Ort±SS	Medyan (IQR)
CRP	534	100,35±78	85,8 (40-148)
D-dimer	8	3,04±3,99	1,45 (0,8-3,57)
Ferritin	6	1009,83±1169,46	579,5 (436-1152)
Fibrinojen	5	602,6±303,04	522 (473-764)
Hemoglobin	538	11,17±2,1	11,1 (9,6-12,7)
Lökosit sayısı	532	1396,63±15885,56	573,53 (358,36-853,82)
Trombosit sayısı	537	236,02±114,08	228 (152-302)
Nötrofil sayısı	532	11523,86±8746,65	10352,34 (7258,38-14331,47)
Lenfosit sayısı	532	1396,63±15885,56	573,53 (358,36-853,82)
Monosit sayısı	530	546,26±759,45	396,12 (242,28-625,26)
Eozinofil	532	44,26±528,15	0 (0-7,04)
N/L oranı	532	0,07±0,22	0,04 (0,03-0,07)
M/L oranı	530	0,97±1,07	0,73 (0,44-1,13)
N/Plt oranı	533	0±0	0 (0-0)
Kreatinin	537	1,39±1,35	0,89 (0,65-1,6)
Prokalsitonin	282	5,21±14,71	0,42 (0,12-2)
PaO ₂	524	84,16±37,56	74 (60-94)
PaO ₂ /FiO ₂	522	137,98±104,41	100 (70-160)
ARDS Sınıfı	522	n (%)	
Yok		45 (8,6)	
Ağır		277 (53,1)	
Orta		148 (28,4)	
Hafif		52 (10)	

Hastaların 7. gün bakılan CRP, D-dimer, ferritin, fibrinojen, hemogram parametreleri gibi laboratuvar tetkiklerinin sonuçları Tablo 4.18 ile gösterilmiştir. ARDS sınıflamasına göre 7. gün hastaların %57,1'i ağır, %30,3'ü orta, %8,8'i hafif ARDS'dir. %3,8 hastada ise 7. gün ARDS gözlenmemiştir (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Laboratuvar sonuçları 7. gün

Değişkenler	n	Ort±SS	Medyan (IQR)
CRP	349	91,11±79,48	69 (21-149)
D-dimer	4	4,95±5,51	3,42 (0,77-9,14)
Ferritin	3	1033,33±333,89	1092 (674-1334)
Fibrinojen	2	228,5±41,72	228,5 (199-258)
Hemoglobin	358	11,17±2,04	11 (9,6-12,6)
Lökosit sayısı	351	683,9±741,81	498,24 (301,18-807,3)
Trombosit sayısı	359	244,61±130,17	225 (150-323)
Nötrofil sayısı	354	12854,85±6294,82	11846,51 (8923,04-15708)
Lenfosit sayısı	351	683,9±741,81	498,24 (301,18-807,3)
Monosit sayısı	353	512,41±404,86	409,59 (238,35-673,94)
Eozinofil sayısı	353	43,74±135,36	0 (0-19,27)
N/L oranı	354	0,07±0,08	0,05 (0,03-0,09)
M/L oranı	352	1,11±1,42	0,8 (0,5-1,21)
N/ Plt oranı	356	0±0	0 (0-0)
Kreatinin	355	1,39±1,29	0,88 (0,6-1,5)
Prokalsitonin	206	3,33±11,38	0,24 (0,09-0,71)
PaO ₂	340	78,41±35,07	72 (60,5-86)
PaO ₂ /FiO ₂	340	121,96±87,48	95 (66-145)
ARDS Sınıfı	340	n (%)	
Yok		13 (3,8)	
Ağır		194 (57,1)	
Orta		103 (30,3)	
Hafif		30 (8,8)	

Hastaların 14. gün bakılan CRP, D-dimer, ferritin, fibrinojen, hemogram parametreleri gibi laboratuvar tetkiklerinin sonuçları Tablo 4.19 ile gösterilmiştir. ARDS sınıflamasına göre 14. gün hastaların %61,8'i ağır, %23,7'si orta, %9,9'u hafif ARDS'dir. %4,6 hastada ise 14. gün ARDS gözlenmemiştir (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Laboratuvar sonuçları 14. gün

Değişkenler	n	Ort±SS	Medyan (IQR)
CRP	160	103,62±97,97	76,65 (21-157)
D-dimer	2	6,19±2,96	6,19 (4,1-8,29)
Ferritin	1	828	828 (828-828)
Fibrinojen	1	260	260 (260-260)
Hemoglobin	158	10,44±1,93	10,25 (9-11,4)
Lökosit sayısı	156	861,09±1110,15	557,27 (318,57-966,68)
Trombosit sayısı	158	231,01±133,47	204,5 (133-325)
Nötrofil sayısı	155	13536,03±6705,2	11638,63 (8943,4-17138,56)
Lenfosit sayısı	156	861,09±1110,15	557,27 (318,57-966,68)
Monosit sayısı	156	510,04±416,58	415,47 (212,86-709,37)
Eozinofil sayısı	156	75,85±217,83	11,14 (0-55,66)
N/L oranı	155	87,67±112,42	57,16 (38,61-98,03)
M/L oranı	157	1,02±1,1	0,79 (0,45-1,07)
N/ Plt oranı	156	0±0	0 (0-0)
Kreatinin	157	1,25±1,11	0,83 (0,54-1,35)
Prokalsitonin	92	3,42±11,31	0,44 (0,13-1,47)
PaO ₂	152	76,98±29,12	72 (60-86)
PaO ₂ /FiO ₂	152	118,76±85,09	84 (61-150)
ARDS Sınıfı	70	n (%)	
Yok		7 (4,6)	
Ağır		94 (61,8)	
Orta		36 (23,7)	
Hafif		15 (9,9)	

Hastaların 21. gün bakılan CRP, D-dimer, ferritin, fibrinojen, hemogram parametreleri gibi laboratuvar tetkiklerinin sonuçları Tablo 4.20 ile gösterilmiştir. ARDS sınıflamasına göre 21. gün hastaların %57,1'i ağır, %21,4'ü orta, %12,9'u hafif ARDS'dir. %8,6 hastada ise 21. gün ARDS gözlenmemiştir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Laboratuvar sonuçları 21. gün

Değişkenler	n	Ort±SS	Medyan (IQR)
CRP	73	93,57±93,3	71 (19-132)
D-dimer	1	1	1 (1-1)
Ferritin	1	1202	1202 (1202-1202)
Fibrinojen	0	-	-
Hemoglobin	72	10,18±1,93	9,9 (8,9-11,45)
Lökosit sayısı	73	777,69±913,81	508,27 (297,25-863,5)
Trombosit sayısı	73	220,48±142,15	207 (123-264)
Nötrofil sayısı	73	31,64±30,74	22 (13,2-43,2)
Lenfosit sayısı	73	777,69±913,81	508,27 (297,25-863,5)
Monosit sayısı	73	1,07±0,96	0,8 (0,48-1,06)
Eozinofil sayısı	73	0±0	0 (0-0)
N/L oranı	73	129,03±260,43	58,28 (38,24-88,79)
M/L oranı	73	9,11±22,71	0,69 (0,13-2,06)
N/Plt oranı	73	78±33,44	68 (56-92)
Kreatinin	73	137,11±106,16	90 (60-190)
Prokalsitonin	41	16358,45±20139,41	11704,12 (7284,8-18170,46)
PaO ₂	71	705,45±1499,75	460,08 (256,1-689,85)
PaO ₂ /FiO ₂	71	79,11±140,55	12,13 (0-109,48)
ARDS Sınıfı	34	n (%)	
Yok		6 (8,6)	
Ağır		40 (57,1)	
Orta		15 (21,4)	
Hafif		9 (12,9)	

Hastaların 28. gün bakılan CRP, D-dimer, ferritin, fibrinojen, hemogram parametreleri gibi laboratuvar tetkiklerinin sonuçları Tablo 4.21 ile gösterilmiştir. ARDS sınıflamasına göre 28. gün hastaların %50'si ağır, %14,7'si orta, %14,7'si hafif ARDS'dir. %20,6 hastada ise 28. gün ARDS gözlenmemiştir (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Laboratuvar sonuçları 28. gün

Değişkenler	n	Ort±SS	Medyan (IQR)
CRP	36	96,61±88,44	61,9 (28,5-147,5)
D-Dimer	0	-	-
Ferritin	0	-	-
Fibrinojen	0	-	-
Hemoglobin	35	9,71±1,8	9,5 (8,6-10,6)
Lökosit sayısı	36	766,5±525,28	591,64 (359,4-1095,49)
Trombosit sayısı	35	215,46±117,72	185 (128-263)
Nötrofil sayısı	36	19,31±13,52	13,8 (8,65-29)
Lenfosit sayısı	36	766,5±525,28	591,64 (359,4-1095,49)
Monosit sayısı	36	0,79±0,43	0,71 (0,47-1)
Eozinofil sayısı	37	0±0	0 (0-0)
N/L oranı	35	0,06±0,05	0,05 (0,03-0,06)
M/L oranı	36	6,34±14,58	0,37 (0,16-3,93)
N/Plt oranı	35	84,15±35,01	74 (59-91)
Kreatinin	35	180,74±162,64	105 (71-250)
Prokalsitonin	20	10075,92±5071,55	9559,91 (5909,17-13298,53)
PaO ₂	34	529,76±377,75	455,18 (285,08-783,55)
PaO ₂ /FiO ₂	34	107,47±222,27	11,67 (0-152,95)
ARDS Sınıfı	34	n (%)	
Yok		7 (20,6)	
Ağır		17 (50)	
Orta		5 (14,7)	
Hafif		5 (14,7)	

Buradan sonraki bölümde hastaların özelliklerine göre mortalite durumları analiz edilmiştir.

Ölen hastaların ortalanca yaş değerleri 71 iken sağ kalan hastaların ortalanca yaş değerleri 60'tır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Yaş gruplarına göre yapılan analizde de yine sağ kalan ile ölen hastalar arasında anlamlı

bir fark tespit edilmiştir ($p<0,001$), farkın kaynaklandığı grubu belirleyebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Yapılan analizlere göre sağ kalan grupta ölen gruba göre 18-55 yaş (%36,3 ve %17,1) ve 56-63 yaş (%22,7 ve %14,9) aralığındaki hastaların oranı anlamlı olarak daha yüksek; 69 yaş ve üzeri (%29,3 ve %54,5) olan hastaların oranı ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Boy uzunlukları sağ kalan hastalarda 171 ve 170 ($p=0,004$) daha uzundur. BMI'leri ise ölen hastalarda (28,4 ve 27; $p=0,049$) daha yüksektir. Cinsiyet ($p=0,952$), obezite ($p=0,057$), obezite grupları ($p=0,187$) ve sigara kullanımı ($p=0,109$) bakımından gruplar benzer bulunmuştur (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Demografik özelliklere göre mortalite

Değişkenler (n=619)	Mortalite, Medyan (IQR)/n (%)		P
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
Yaş (yıl)	60 (48-70)	71 (60-79)	<0,001
Yaş grupları			
18-55 yıl	93 (36,3) ^a	62 (17,1) ^b	<0,001
56-63 yıl	58 (22,7) ^a	54 (14,9) ^b	
64-68 yıl	30 (11,7) ^a	49 (13,5) ^a	
≥69 yıl	75 (29,3) ^a	198 (54,5) ^b	
Cinsiyet			
Kadın	77 (30,1)	110 (30,3)	0,952
Erkek	179 (69,9)	253 (69,7)	
Boy (cm)	171 (164-175)	170 (160-174)	0,004
Ağırlık (kg)	80 (70-89)	80 (70-90)	0,597
BMI (kg/m²)	27 (23,6-31,1)	28,4 (24,2-31,8)	0,049
Obezite			
Yok	185 (72,3)	236 (65)	0,057
Var	71 (27,7)	127 (35)	
Obezite grupları			
<30	185 (72,3)	236 (65)	0,187
30-35	40 (15,6)	80 (22)	
35-40	19 (7,4)	32 (8,8)	
>40	12 (4,7)	15 (4,1)	
Sigara			
Yok	108 (42,2)	158 (43,5)	0,109
Aktif içici	54 (21,1)	53 (14,6)	
Exsmoker	94 (36,7)	150 (41,3)	
Bilinmiyor	0 (0)	2 (0,6)	

Pearson Ki kare test, Fisher Exact test, Mann Whitney U test
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Hastaların mortalite durumlarına göre komorbiditeleri incelendiğinde ölen hastalarda komorbid hastalık varlığının sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir. Sağ kalanların %83,2'sinde ölenlerin %93,4'ünde komorbidite vardır ($p<0,001$). Ayrıca komorbidite sayısı da mortaliteye göre değişmektedir ($p<0,001$). Sağ kalanların 3 ve üzeri komorbid hastalığı olanların oranı sağ kalanlarda %35,5, ölenlerde %44,1'dir. Hastalıklar tek tek analiz edildiğinde HT (%38,7 ve %50,1; $p=0,005$), ritim bozukluğu (%6,6 ve %12,7; $p=0,021$), kronik akciğer hastalığı (%15,2 ve %21,8; $p=0,042$), solid organ malignitesi (%9 ve %14,3; $p=0,045$) ve nörolojik hastalık (%13,7 ve %21,2; $p=0,016$) oranları ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İncelenen diğer hastalıklar da genellikle ölenlerde daha fazla görülmekle birlikte aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Komorbidite durumlarına göre mortalite

Değişkenler (n=619)	Mortalite, n (%)		p
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
Komorbidite			
Yok	43 (16,8)	24 (6,6)	<0,001
Var	213 (83,2)	339 (93,4)	
Komorbidite sayısı			
Yok	43 (16,8) ^a	24 (6,6) ^b	<0,001
1	67 (26,2) ^a	76 (20,9) ^a	
2	55 (21,5) ^a	103 (28,4) ^a	
3 ve üzeri	91 (35,5) ^a	160 (44,1) ^b	
HT	99 (38,7)	182 (50,1)	0,005
İKH	60 (23,4)	86 (23,7)	0,942
KY	23 (9)	51 (14)	0,056
Ritim bozukluğu	17 (6,6)	46 (12,7)	0,021
Periferik arter hastalığı	3 (1,2)	5 (1,4)	0,999
Kronik akciğer hastalığı	39 (15,2)	79 (21,8)	0,042
Solid organ malignite	23 (9)	52 (14,3)	0,045
Kronik böbrek hastalığı	28 (10,9)	45 (12,4)	0,579
GIS veya KC hastalığı	7 (2,7)	11 (3)	0,999
Nörolojik hastalık	35 (13,7)	77 (21,2)	0,016
Transplantasyon	14 (5,5)	30 (8,3)	0,240
KC	4	1	
Böbrek	9	26	
Kalp	1	2	
Böbrek+kalp	0	1	

Tablo 4.23 (Devam). Komorbidite durumlarına göre mortalite

Değişkenler (n=619)	Mortalite, n (%)		p
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
Otoimmün veya romatolojik hastalık	17 (6,6)	19 (5,2)	0,574
Hematolojik maligniteler	15 (5,9)	38 (10,5)	0,061
İmmün yetmezlik durumları	2 (0,8)	2 (0,6)	0,999
Obezite	71 (27,7)	127 (35)	0,057
Hiperlipidemi	10 (3,9)	10 (2,8)	0,571
DM	85 (33,2)	116 (32)	0,744
Tiroid	19 (7,4)	25 (6,9)	0,923
Gebelik	7 (2,7)	3 (0,8)	0,126
2. trimester	2	0	
3. trimester	5	3	
Travma	7 (2,7)	3 (0,8)	0,126
Diğer	18 (7)	22 (6,1)	0,751

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

İlaç kullanımı olan hasta oranı sağ kalanlarda %68, ölenlerde %81'dir ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). İlaçlar ayrı ayrı incelendiğinde KT ($p=0,274$), RT ($p=0,709$), kortikosteroid ($p=0,293$), immünsüpresif ($p=0,223$), ACEI/ARB ($p=0,318$) ilaçlarının kullanımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken diğer ilaçların kullanımı ölenlerde anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (%53,5 ve %61,7; $p=0,042$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Kullanılan ilaçlara göre mortalite

Değişkenler (n=619)	Mortalite, n (%)		p
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
Kullanılan ilaçlar			
Yok	82 (32)	69 (19)	<0,001
Var	174 (68)	294 (81)	
KT	12 (4,7)	26 (7,2)	0,274
RT	5 (2)	10 (2,8)	0,709
Kortikosteroid	21 (8,2)	39 (10,7)	0,293
İmmünsüpresif	18 (7)	37 (10,2)	0,223
ACEI/ARB	44 (17,2)	74 (20,4)	0,318
Diğer	137 (53,5)	224 (61,7)	0,042

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test

Tablo 4.25'te hastaların COVID 19 aşısını yaptırma durumları ile mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir. Aşı yaptırma durumu ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$). Sağ kalanların %68'inin ölenlerin ise %82,4'ünün aşısız olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca sağ kalanların %18,4'ü, ölenlerin %9,4'ü Sinovac aşısı olmuştur ve bu fark da anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.25. COVID 19 aşısı yaptırma durumlarına göre mortalite

Değişkenler (n=619)	Mortalite, n (%)		p
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
Aşı			
Yok	174 (68) ^a	299 (82,4) ^b	<0,001
Sinovac	47 (18,4) ^a	34 (9,4) ^b	
Biontech	17 (6,6) ^a	12 (3,3) ^a	
Sinovac+Biontech	18 (7) ^a	18 (5) ^a	
Sinovac doz			
0 doz	191 (74,6) ^a	312 (86) ^b	0,001
1 doz	6 (2,3) ^a	1 (0,3) ^b	
2 doz	45 (17,6) ^a	37 (10,2) ^b	
3 doz	13 (5,1) ^a	13 (3,6) ^a	
4 doz	1 (0,4) ^a	0 (0) ^a	
Biontech doz			
0 doz	220 (85,9)	332 (91,5)	0,096
1 doz	12 (4,7)	15 (4,1)	
2 doz	18 (7)	12 (3,3)	
3 doz	6 (2,3)	4 (1,1)	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Sağ kalan hastaların %33,2'si ölenlerin %25,9'u acil servisten, sağ kalanların %40,2'si ölenlerin %50,4'ü pandemi servisinden, sağ kalanların %5,1'i ölenlerin %1,1'i postoperatif yoğun bakıma alınmışlardır ve bu oranlar istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p=0,004$). Yoğun bakıma kabul edilme ile ilgili diğer değişkenler mortalite durumlarına göre değişmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Yoğun bakıma kabul edilme ile ilgili özelliklere göre mortalite

Değişkenler (n=619)	Mortalite, n (%)		p
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
Yoğun bakıma kabul edildiği yer			
Dış merkez	48 (18,8)	54 (14,9)	0,201
Hastane içi	208 (81,2)	309 (85,1)	
Yoğun bakıma kabul edildiği bölüm			
Acil servis	85 (33,2) ^a	94 (25,9) ^b	0,004
Pandemi servis	103 (40,2) ^a	183 (50,4) ^b	
Klinik servis	4 (1,6) ^a	8 (2,2) ^a	
Yoğun bakım	51 (19,9) ^a	74 (20,4) ^a	
Postoperatif	13 (5,1) ^a	4 (1,1) ^b	
Yoğun bakıma kabul nedeni			
Solunum sıkıntısı	180 (70,3)	240 (66,1)	na
Postoperatif	13 (5,1)	2 (0,6)	
MI	5 (2)	7 (1,9)	
Sepsis	7 (2,7)	10 (2,8)	
Septik şok	7 (2,7)	8 (2,2)	
AKI	4 (1,6)	1 (0,3)	
Solunum sıkıntısı+septik şok	11 (4,3)	63 (17,4)	
Diğer	29 (11,3)	32 (8,8)	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test,
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir. na: not available

Ölen hastaların sağ kalan hastalara göre yoğun bakımda yatış süreleri (6 ve 9; $p<0,001$) ve IMV süreleri (0 ve 6; $p<0,001$) daha uzun, hastanede kalış süreleri (18 ve 14; $p<0,001$) ve COVID 19 sürüntü örneğinin pozitif kalma süresi (14 ve 13; $p=0,001$) ise daha kısa bulunmuştur. YBÜ'ne kabulünde IMV süreleri gruplar halinde analiz edildiğinde de gruplara arasında anlamlı bir fark çıkmıştır ($p<0,001$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmesinde 0-6 gün mekanik ventilasyon süresinin sağ kalanlarda, 7-9, 10-17 ve 18 ve üzeri gün mekanik ventilasyon süresinin ise ölenlerde daha fazla olduğu anlaşılmıştır. İnvaziv mekanik ventilasyonda entübe kalma süresi de yine ölenlerde daha fazla bulunmuştur (0 ve 5; $p<0,001$). İnvaziv mekanik ventilasyonda trakeostomize kalma süresi ortalama değeri sağ kalanlarda $0,79\pm3,84$, ölenlerde $1,42\pm5,45$ gün olarak hesaplanmıştır, ortanca değer ise her iki grupta da 0'dır, yapılan analiz sonucuna göre ölenlerde bu süre anlamlı olarak daha uzun

bulunmuştur (mean rank sağ:300,02; ölen:317,04; p=0,015). Dekanüle edilen hasta oranları sağ kalanlarda %3,5 iken ölenlerde %0,3'tür ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,005). Pron pozisyon verilip spontan solunumda olanların oranı sağ kalanlarda (%33,2 ve %17,4), pron pozisyon verilip entübe olanların (%2,3 ve %8,3) ve pron pozisyon verilip spontan+entübe olanların oranı ise (%0,8 ve %9,1) ölenlerde daha fazla bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Klinik özelliklere göre mortalite (I)

Değişkenler (n=619)	Mortalite, Medyan (IQR)/ n (%)		p
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
Yoğun bakıma ünitesine kabulünde havayolu yönetimi			
Nazal oksijen kanülü	70 (27,3)	32 (8,8)	na
Maske oksijen	27 (10,5)	34 (9,4)	
Rezervuarlı oksijen maskesi	123 (48)	186 (51,2)	
NIV	0 (0)	4 (1,1)	
HFNC	0 (0)	5 (1,4)	
IMV	31 (12,1)	99 (27,3)	
Trakeostomi	5 (2)	3 (0,8)	
Yoğun bakımda yatış süresi (gün)	6 (3-11)	9 (5-16)	<0,001
Hastanede kalış süresi (gün)	18 (12-31)	14 (8-22)	<0,001
COVID 19 sürüntü örneğinin pozitif kalma süresi (gün)	14 (10-21)	13 (8-18)	0,001
Entübasyon sayısı	0 (0-0)	1 (1-1)	<0,001
Ekstübasyon sayısı	0 (0-0)	0 (0-0)	
IMV süresi (gün)	0 (0-0)	6 (2-11)	
0-6	235 (91,8) ^a	196 (54) ^b	
7-9	5 (2) ^a	59 (16,3) ^b	
10-17	7 (2,7) ^a	64 (17,6) ^b	
≥18	9 (3,5) ^a	44 (12,1) ^b	
IMV entübe süresi (gün)	0 (0-0)	5 (2-10)	<0,001
IMV trakeostomize süresi (gün)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,015
Dekanüle			
Yok	247 (96,5)	362 (99,7)	0,005
Var	9 (3,5)	1 (0,3)	
Ev tipi mekanik ventilatör			
Yok	252 (98,4)	359 (98,9)	0,724
Var	4 (1,6)	4 (1,1)	
Pron pozisyon			
Verilmedi	163 (63,7) ^a	237 (65,3) ^a	<0,001
Verildi, spontan solunum	85 (33,2) ^a	63 (17,4) ^b	
Verildi, entübe	6 (2,3) ^a	30 (8,3) ^b	
Verildi, spontan+entübe	2 (0,8) ^a	33 (9,1) ^b	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test, Mann Whitney U test
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir. na: not available

Sağ kalan hastaların %0,4'üne ECMO uygulanırken ölenlerin %3,3'üne ECMO uygulanmıştır. 1 kez ECMO uygulananların oranı ölenlerde daha fazladır (%0,4 ve %2,8) (p=0,025). ECMO'da kalış süresi ortanca değeri her iki grupta da 0'dır, ortalama değerler ise sağ kalanlarda $0,07 \pm 1,19$, ölenlerde $0,83 \pm 5,54$ 'tür bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (mean rank sağ: 304,70 ölen:313,74; NIV (p=0,013). CPR nedeni ile entübasyon yapılma oranı (%1,6 ve %14,3; p<0,001), uygulanma oranı (%9,4 ve %22,6; p<0,001), HFNC uygulanma oranı (%28,9 ve %41,9; p=0,001), IMV oranı (%23,8 ve %93,9; p<0,001) ölen hastalarda anlamlı olarak daha fazladır. Oksijen tedavisi verilme oranı (%95,3 ve %72,5; p<0,001) ve ekstübasyon yapılma oranı (%11,3 ve %5; p=0,005) ise sağ kalan hastalarda ölen hastalara göre daha fazla bulunmuştur (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Klinik özelliklere göre mortalite (II)

Değişkenler (n=619)	Mortalite, Medyan (IQR)/n (%)		P
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
ECMO			
Yok	255 (99,6) ^a	351 (96,7) ^b	0,025
1 kez	1 (0,4) ^a	10 (2,8) ^b	
2 kez	0 (0) ^a	2 (0,6) ^a	
ECMO'da kalış süresi (gün)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,013
CPR nedeni ile entübasyon			
Yok	252 (98,4)	311 (85,7)	<0,001
Var	4 (1,6)	52 (14,3)	
Düşük akımlı oksijen veren sistem			
Yok	12 (4,7)	100 (27,5)	<0,001
Var	244 (95,3)	263 (72,5)	
NIV			
Yok	232 (90,6)	281 (77,4)	<0,001
Var	24 (9,4)	82 (22,6)	
HFNC			
Yok	182 (71,1)	211 (58,1)	0,001
Var	74 (28,9)	152 (41,9)	
IMV			
Yok	195 (76,2)	22 (6,1)	<0,001
Var	61 (23,8)	341 (93,9)	
Ekstübasyon			
Yok	227 (88,7)	345 (95)	0,005
Var	29 (11,3)	18 (5)	
Başarısız ekstübasyon			
Yok	252 (98,4)	349 (96,1)	0,153
Var	4 (1,6)	14 (3,9)	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test, Mann Whitney U test
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Yoğun bakım sürecinde verilen destek tedaviler ve mortalite arasındaki ilişki analiz edildiğinde ölenlerde antifungal tedavi uygulanma (%12,9 ve %43,5; $p<0,001$), ES (%18 ve %34,4; $p<0,001$), TDP (%4,7 ve %12,9; $p=0,001$), trombosit süspansiyonu verilme (%3,9 ve %11,6; $p=0,001$), YBÜ kabulünde inotrop/vazopressör ihtiyacı olma (%10,2 ve %28,9; $p<0,001$) ve yoğun bakım yatışı sırasında inotrop/vazopressör ihtiyacı olma oranının (%22,7 ve %81,8; $p<0,001$) ölenlerde daha fazla olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Yoğun bakım sürecinde verilen destek tedavilere göre mortalite

Değişkenler (n=619)	Mortalite, n (%)		p
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
Plazmaferez			
Yok	254 (99,2)	360 (99,2)	0,999
Var	2 (0,8)	3 (0,8)	
Antifungal			
Yok	223 (87,1)	205 (56,5)	<0,001
Var	33 (12,9)	158 (43,5)	
ES			
Yok	210 (82)	238 (65,6)	<0,001
Var	46 (18)	125 (34,4)	
ES miktar (n=171)	n=46	n=125	
<5 Ü	42 (91,3)	98 (78,4)	0,086
≥5 Ü	4 (8,7)	27 (21,6)	
TDP			
Yok	244 (95,3)	316 (87,1)	0,001
Var	12 (4,7)	47 (12,9)	
TDP miktar (n=59)	n=12	n=47	
<5 Ü	8 (66,7)	30 (63,8)	0,999
≥5 Ü	4 (33,3)	17 (36,2)	
Trombosit			
Yok	246 (96,1)	321 (88,4)	0,001
Var	10 (3,9)	42 (11,6)	
Trombosit süspansiyonu miktarı (n=52)	n=10	n=42	
<5 Ü	7 (70)	25 (59,5)	0,802
≥5 Ü	3 (30)	17 (40,5)	
IVIG tedavisi			
Yok	249 (97,3)	355 (97,8)	0,875
Var	7 (2,7)	8 (2,2)	
Tocilizumab tedavisi			
Yok	249 (97,3)	356 (98,1)	0,697
Var	7 (2,7)	7 (1,9)	
YBÜ kabulünde inotrop / vazopressör ihtiyacı			
Yok	230 (89,8)	258 (71,1)	<0,001
Var	26 (10,2)	105 (28,9)	
YBÜ yatışı sırasında inotrop / vazopressör ihtiyacı			
Yok	198 (77,3)	66 (18,2)	<0,001
Var	58 (22,7)	297 (81,8)	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test.

Akciğer komplikasyonu görülme oranı sağ kalan hastalarda, pnömotoraks görülme oranı ise ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Böbrek komplikasyonu görülme oranı sağ kalan hastalarda, ABH, ABH+diüretik ihtiyacı ve ABH+RRT+diüretik ihtiyacı görülme oranları ise ölen hastalarda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hipoalbuminemi, hematolojik komplikasyonlar, MODS, DİK ve GİS komplikasyonları da yine ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Yoğun bakım yatışı sırasında görülen klinik durumlara göre mortalite (I)

Değişkenler (n=619)	Mortalite, n (%)		p
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
Akciğer komplikasyonları			
Yok	245 (95,7) ^a	314 (86,5) ^b	<0,001
Pnömotoraks	3 (1,2) ^a	43 (11,8) ^b	
Hemotoraks	2 (0,8) ^a	3 (0,8) ^a	
Pulmoner ödem	5 (2) ^a	3 (0,8) ^a	
Pnömotoraks+hemotoraks	1 (0,4) ^a	0 (0) ^a	
Böbrek komplikasyonları			
Yok	196 (76,6) ^a	142 (39,1) ^b	<0,001
ABH	28 (10,9) ^a	63 (17,4) ^b	
ABH+RRT	5 (2) ^a	10 (2,8) ^a	
ABH+Diüretik ihtiyacı	22 (8,6) ^a	108 (29,8) ^b	
ABH+RRT+Diüretik ihtiyacı	5 (2) ^a	40 (11) ^b	
KC komplikasyonları			
Yok	229 (89,5)	315 (86,8)	0,315
Var	27 (10,5)	48 (13,2)	
Hipoalbuminemi			
Yok	30 (11,7)	117 (32,2)	<0,001
Var	24 (9,4)	88 (24,2)	
Hematolojik komplikasyonlar			
Yok	241 (94,1)	325 (89,5)	<0,001
Var	15 (5,9)	38 (10,5)	
MODS			
Yok	254 (99,2)	346 (95,3)	0,011
Var	2 (0,8)	17 (4,7)	
DİK			
Yok	255 (99,6)	351 (96,7)	0,027
Var	1 (0,4)	12 (3,3)	
GİS komplikasyonları			
Yok	216 (84,4)	258 (71,1)	<0,001
Var	40 (15,6)	105 (28,9)	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Sepsis (%26,6 ve %83,7; $p<0,001$), septik şok (%19,5 ve %81,5; $p<0,001$), kanama (%5,5 ve %13,5; $p=0,002$), tromboz/emboli (%1,6 ve %5,5; $p=0,022$), aritmi (%12,9 ve %28,9; $p<0,001$), aritmi+kardiyoversiyon (%0,4 ve %5,5; $p<0,001$) görülme oranları ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Yoğun bakım yatışı sırasında görülen klinik durumlara göre mortalite (II)

Değişkenler (n=619)	Mortalite, n (%)		P
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
Sepsis			
Yok	188 (73,4)	59 (16,3)	<0,001
Var	68 (26,6)	304 (83,7)	
Septik şok			
Yok	206 (80,5)	67 (18,5)	<0,001
Var	50 (19,5)	296 (81,5)	
Kanama			
Yok	242 (94,5)	314 (86,5)	0,002
Var	14 (5,5)	49 (13,5)	
Tromboz/emboli			
Yok	252 (98,4)	343 (94,5)	0,022
Var	4 (1,6)	20 (5,5)	
Periferik dolaşım bozukluğu			
Yok	254 (99,2)	352 (97)	0,102
Var	2 (0,8)	11 (3)	
Kardiyak komplikasyonlar			
Yok	219 (85,5) ^a	231 (63,6) ^b	<0,001
Aritmi	33 (12,9) ^a	105 (28,9) ^b	
MI	1 (0,4) ^a	6 (1,7) ^a	
Aritmi+MI	2 (0,8) ^a	0 (0) ^a	
Aritmi+Kardiyoversiyon	1 (0,4) ^a	20 (5,5) ^b	
Aritmi+MI+Kardiyoversiyon	0 (0) ^a	1 (0,3) ^a	
Nörolojik komplikasyonlar			
Yok	233 (91)	316 (87,1)	0,125
Var	23 (9)	47 (12,9)	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Hiperglisemi (%25 ve %35,5; p=0,005), hiperpotasemi (%3,5 ve %14; p<0,001), hipernatremi (%0 ve %9,4; p<0,001), metabolik asidoz (%3,5 ve %16; p<0,001) görülme oranları ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yeniden yoğun bakım ihtiyacı olanların oranı sağ kalanlarda %12,1, ölenlerde %0,3'tür ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. Yoğun bakım yatışı sırasında görülen klinik durumlara göre mortalite (III)

Değişkenler (n=619)	Mortalite, n (%)		P
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
Elektrolit imbalansı ve glisemik disregülasyon			
Hipoglisemi	14 (5,5)	26 (7,2)	0,498
Hiperglisemi	64 (25)	129 (35,5)	0,005
Hiperpotasemi	9 (3,5)	51 (14)	<0,001
Hipopotasemi	7 (2,7)	19 (5,2)	0,186
Hipernatremi	0 (0)	34 (9,4)	<0,001
Hiponatremi	11 (4,3)	15 (4,1)	0,999
Kan gazı komplikasyonları			
Yok	241 (94,1) ^a	291 (80,2) ^b	
Metabolik asidoz	9 (3,5) ^a	58 (16) ^b	<0,001
Hiperkarbi	6 (2,3) ^a	14 (3,9) ^a	
Diğer komplikasyonlar			
Yok	248 (96,9)	345 (95)	
Var	8 (3,1)	18 (5)	0,359
Operasyon ihtiyacı			
Yok	245 (95,7)	352 (97)	
Var	11 (4,3)	11 (3)	0,537
Yeniden yoğun bakım ihtiyacı			
Yok	225 (87,9)	362 (99,7)	
Var	31 (12,1)	1 (0,3)	<0,001
Yeniden YBÜ sonrası durum (n=32)	n=31	n=1	
Servis	12 (38,7)	0 (0)	
Ölüm	19 (61,3)	1 (100)	0,999

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Hastaların kültür sonuçlarına göre mortalite durumları analiz edildiğinde balgam/trakea kültüründe polimikrobiyal üreme oranı sağ kalanlarda %7,8, ölenlerde %30,3 ($p<0,001$); idrar kültüründe polimikrobiyal üreme oranı sağ kalanlarda %3,1, ölenlerde %7,4'tür ($p=0,035$) ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Katater ($p=0,387$) ve kan ($p=0,177$) kültürü sonuçları her iki grupta benzerdir (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Kültür sonuçlarına göre mortalite

Değişkenler (n=619)	Mortalite, n (%)		P
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
Katater kültürü			
Yok veya <2 üreme	253 (98,8)	354 (97,5)	0,387
≥2 üreme (Polimikrobiyal)	3 (1,2)	9 (2,5)	
Balgam/trakea kültürü			
Yok veya <2 üreme	236 (92,2)	253 (69,7)	<0,001
≥2 üreme (Polimikrobiyal)	20 (7,8)	110 (30,3)	
Kan kültürü			
Yok veya <2 üreme	248 (96,9)	342 (94,2)	0,177
≥2 üreme (Polimikrobiyal)	8 (3,1)	21 (5,8)	
İdrar kültürü			
Yok veya <2 üreme	248 (96,9)	336 (92,6)	0,035
≥2 üreme (Polimikrobiyal)	8 (3,1)	27 (7,4)	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test.

Mortaliteye göre SOFA ve APACHE II skorları da istatistiksel açıdan farklılık göstermektedir ($p<0,001$). İlk gün SOFA skoru sağ kalanlarda 4 (3-5) ölenlerde 5 (4-8); ilk gün APACHE II skoru sağ kalanlarda 9 (6-14), ölenlerde 15 (10-20) olarak hesaplanmıştır. Her iki skor da sağ kalanlarda daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.34).

Tablo 4.34. SOFA ve APACHE II skorlarına göre mortalite

Değişkenler (n=617)	Mortalite, Medyan (IQR)		P
	Sağ (n=256)	Ölen (n=361)	
İlk gün SOFA skoru	4 (3-5)	5 (4-8)	<0,001
İlk gün APACHE II skoru	9 (6-14)	15 (10-20)	<0,001

Mann Whitney U test.

Tablo 4.35'te hastaların COVID dönemlerine göre mortalite durumları gösterilmiştir. Ölen hastaların %32,2'si 1. dalga, %18,7'si 2. dalga ve %49'u 3. dalga döneminde ölmüştür (p=0,332).

Tablo 4.35. COVID dönemine göre mortalite

Değişkenler (n=619)	Mortalite, n (%)		P
	Sağ (n=256)	Ölen (n=363)	
1. dalga	69 (27)	117 (32,2)	0,332
2. dalga	48 (18,8)	68 (18,7)	
3. dalga	139 (54,3)	178 (49)	

Pearson Ki kare test

Tablo 4.36 ile Tablo 4.41 arasında hastaların farklı zamanlardaki laboratuvar sonuçlarına göre mortalite durumları sunulmuştur.

Ölen hastalarda 1. gün CRP, ferritin, N/L, M/L, N/Plt oranı, kreatinin, prokalsitonin, eozinofil (sağ: 0,46±1,16, ölen:0,34±2,29, mean rank sağ:328,59, ex:289,71) değerleri anlamlı olarak daha yüksek; hemoglobin, trombosit, lenfosit, PaO₂, Pa/FiO₂ değerleri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca ağır ve orta ARDS görülme oranları ölen hastalarda, hafif ARDS görülme oranı ise sağ kalan hastalarda anlamlı olarak daha fazladır (p<0,001) (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. 1. gün laboratuvar sonuçlarına göre mortalite

Değişkenler	n	Mortalite, Medyan (IQR)		P
		Sağ	Ölen	
CRP	614	78 (31-149)	98 (48-171)	0,002
D-dimer	455	1,69 (0,82-4,46)	2,19 (0,91-5,3)	0,078
Ferritin	448	572 (283-1154,5)	771 (416-1650)	0,001
Fibrinojen	433	506 (364-608)	520 (368-654)	0,384
Hemoglobin	616	12 (10,4-13,3)	11,3 (9,7-13,1)	0,008
Lökosit	616	10195 (7165-15625)	10820 (6920-15620)	0,728
Trombosit	616	243,5 (173-310,5)	208 (134-288,5)	<0,001
Nötrofil	611	8957,74 (5863,79-13697,99)	9587,28 (5864,3-14200,49)	0,347
Lenfosit	612	757,01 (507,55-1181,37)	522 (312,66-840,99)	<0,001
Monosit	611	400,41 (219,36-642,75)	360 (200,7-596,16)	0,090
Eozinofil	611	0 (0-0,2)	0 (0-0,1)	0,002
N/L oranı	611	12,05 (6,37-19,95)	18,7 (10,4-31,8)	<0,001
M/L oranı	610	0,53 (0,33-0,83)	0,73 (0,4-1,14)	<0,001
N/ Plt oranı	611	36,44 (24,48-56,25)	44,02 (28,56-70,98)	<0,001
Kreatinin	616	0,8 (0,64-1,13)	1,04 (0,74-1,84)	<0,001
Prokalsitonin	492	0,19 (0,09-0,88)	0,46 (0,16-2,3)	<0,001
PaO₂	615	80 (65-114)	69 (55-93)	<0,001
PaO₂/FiO₂	615	125 (85-250)	90 (65-130)	<0,001
ARDS Sınıfı	615	n (%)	n (%)	
Yok		34 (13,4) ^a	18 (5) ^b	
Ağır		102 (40,2) ^a	233 (64,5) ^b	
Orta		80 (31,5) ^a	82 (22,7) ^b	<0,001
Hafif		38 (15) ^a	28 (7,8) ^b	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test, Mann Whitney U test.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Ölen hastalarda 3. gün CRP, eozinofil, N/L, M/L, N/Plt oranı, kreatinin, prokalsitonin değerleri anlamlı olarak daha yüksek; hemoglobin, trombosit, lenfosit, PaO₂ ve PaO₂/FiO₂ değerleri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca ağır ARDS görülme oranları ölen hastalarda anlamlı olarak daha fazladır (p<0,001) (Tablo 4.37).

Tablo 4.37. 3. gün laboratuvar sonuçlarına göre mortalite

Değişkenler	n	Mortalite, Medyan (IQR)		p
		Sağ	Ölen	
CRP	534	61,5 (32-123)	99 (47-154,55)	<0,001
D-dimer	8	0,59 (0,3-0,87)	2,67 (0,89-3,8)	0,143
Ferritin	6	1152 (1152-1152)	493 (436-666)	0,667
Fibrinojen	5	473 (473-473)	643 (375,5-894,5)	0,800
Hemoglobin	538	11,6 (10,2-12,9)	10,8 (9,4-12,4)	0,003
Lökosit	532	11600 (8210-15410)	11620 (8310-16405)	0,632
Trombosit	537	258,5 (177-335)	219 (142-284)	<0,001
Nötrofil	532	10173,45 (7041,12-13968,28)	10502,63 (7403,69-14781,32)	0,237
Lenfosit	532	720 (485,1-1011,4)	477,34 (286,72-773,76)	<0,001
Monosit	530	437,66 (279,1-703,68)	379,78 (212,4-580)	0,004
Eozinofil	532	0 (0-11,71)	0 (0-0)	0,053
N/L oranı	532	13,9 (8,7-23)	21,25 (12,5-38,5)	<0,001
M/L oranı	530	0,53 (0,33-0,83)	0,73 (0,4-1,14)	0,001
N/ Plt oranı	533	0,04 (0,03-0,06)	0,05 (0,03-0,08)	<0,001
Kreatinin	537	0,77 (0,6-1,1)	1 (0,7-1,8)	<0,001
Prokalsitonin	282	0,23 (0,08-0,96)	0,63 (0,21-2,6)	<0,001
PaO₂	524	77 (63-101)	72 (59-90)	0,021
PaO₂/FiO₂	522	110 (80-212,5)	90 (64-150)	<0,001
ARDS Sınıfı	522	n (%)	n (%)	
Yok		28 (13,5) ^a	17 (5,4) ^b	
Ağır		96 (46,2) ^a	181 (57,6) ^b	
Orta		57 (27,4) ^a	91 (29) ^a	0,001
Hafif		27 (13) ^a	25 (8) ^a	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test, Mann Whitney U test. Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Ölen hastalarda 7. gün CRP, lökosit, nötrofil, N/L, M/L, N/Plt oranı, kreatinin, prokalsitonin değerleri anlamlı olarak daha yüksek; hemoglobin, trombosit, lenfosit, eozinofil, PaO₂ değerleri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca ağır ARDS görülme oranları ölen hastalarda anlamlı olarak daha fazladır (p<0,001) (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. 7. gün laboratuvar sonuçlarına göre mortalite

Değişkenler	n	Mortalite, Medyan (IQR)		p
		Sağ	Ölen	
CRP	349	45 (8,2-99)	88,5 (35,5-161,5)	<0,001
D-dimer	4	0,6 (0,6-0,6)	5,9 (0,93-12,37)	0,500
Ferritin	3	1092 (1092-1092)	1004 (674-1334)	0,999
Fibrinojen	2	199 (199-199)	258 (258-258)	0,999
Hemoglobin	358	11,8 (10,1-13,3)	10,65 (9,3-12,2)	<0,001
Lökosit	351	12315 (8915-15980)	13520 (10510-17700)	0,013
Trombosit	359	292,5 (213-400,5)	200 (127-281)	<0,001
Nötrofil	354	10570,63 (7891,17-14779,72)	12323,61 (9585,12-16236,45)	0,003
Lenfosit	351	607,22 (399,66-938,39)	437,2 (256,76-746,94)	<0,001
Monosit	353	427,2 (242,37-711,71)	397,02 (238,35-636,12)	0,686
Eozinofil	353	0 (0-29,7)	0 (0-16,31)	0,158
N/L oranı	354	17,7 (10,45-27,9)	27,5 (18,7-44,2)	<0,001
M/L oranı	352	0,71 (0,41-1)	0,94 (0,56-1,42)	<0,001
N/Plt oranı	356	0,03 (0,02-0,05)	0,06 (0,04-0,1)	<0,001
Kreatinin	355	0,76 (0,56-1,13)	0,94 (0,63-1,88)	0,001
Prokalsitonin	206	0,1 (0,07-0,28)	0,31 (0,14-1,12)	<0,001
PaO ₂	340	74 (63-93)	70 (59-85)	0,022
PaO ₂ /FİO ₂	340	105 (77-155)	90 (63-140)	0,005
ARDS Sınıfı	340	n (%)	n (%)	
Yok		9 (8) ^a	4 (1,8) ^b	
Ağır		56 (49,6) ^a	138 (60,8) ^b	
Orta		37 (32,7) ^a	66 (29,1) ^a	0,024
Hafif		11 (9,7) ^a	19 (8,4) ^a	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test, Mann Whitney U test.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Ölen hastalarda 14. gün CRP, N/L, M/L, N/Plt oranı, kreatinin değerleri anlamlı olarak daha yüksek; hemoglobin, trombosit, lenfosit, prokalsitonin, PaO₂ ve PaO₂/FiO₂ değerleri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca ağır ARDS görülme oranları ölen hastalarda, orta ARDS görülme oranları ise sağ kalan hastalarda anlamlı olarak daha fazladır (p=0,004) (Tablo 4.39).

Tablo 4.39. 14. gün laboratuvar sonuçlarına göre mortalite

Değişkenler	n	Mortalite, Medyan (IQR)		p
		Sağ	Ölen	
CRP	160	25 (4,7-66)	112 (42-186)	<0,001
D-dimer	2	-	6,19 (4,1-8,29)	na
Ferritin	1	-	828 (828-828)	na
Fibrinojen	1	-	260 (260-260)	na
Hemoglobin	158	11,3 (9,6-13,1)	10 (8,8-11)	<0,001
Lökosit	156	11930 (10500-16060)	13750 (9220-20220)	0,464
Trombosit	158	279 (206-382)	186 (109-307)	0,001
Nötrofil	155	10525,68 (9210-14442,48)	12490,4 (8922,88-18076)	0,105
Lenfosit	156	791,28 (480-1325,16)	421,09 (236,94-798,84)	<0,001
Monosit	156	504 (262,31-721,59)	380 (194,65-687,96)	0,209
Eozinofil	156	18,72 (0-65,87)	0 (0-49,56)	0,188
N/L oranı	155	14,1 (7,3-28,1)	27,9 (15,9-48,5)	<0,001
M/L oranı	157	0,58 (0,28-0,9)	0,85 (0,5-1,34)	0,004
N/ Plt oranı	156	41,75 (28,71-55,45)	67,11 (42,83-115,49)	<0,001
Kreatinin	157	0,63 (0,49-0,82)	0,91 (0,6-1,95)	<0,001
Prokalsitonin	92	0,1 (0,06-0,3)	0,72 (0,23-2,06)	<0,001
PaO ₂	152	80 (70-100)	69 (55-81)	0,001
PaO ₂ /FiO ₂	152	120 (74-200)	77 (60-120)	0,005
ARDS Sınıfı	70	n (%)	n (%)	
Yok		1 (2,4) ^a	6 (5,4) ^a	0,004
Ağır		17 (41,5) ^a	77 (69,4) ^b	
Orta		16 (39) ^a	20 (18) ^b	
Hafif		7 (17,1) ^a	8 (7,2) ^a	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test, Mann Whitney U test.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.
na: not available

Ölen hastalarda 21. gün CRP, N/Plt oranı, kreatinin, prokalsitonin değerleri anlamlı olarak daha yüksek; trombosit, PaO₂/FiO₂ ve PaO₂ değerleri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca ağır ARDS görülme oranları ölen hastalarda anlamlı olarak daha fazladır (p=0,006) (Tablo 4.40).

Tablo 4.40. 21. gün laboratuvar sonuçlarına göre mortalite

Değişkenler	n	Mortalite, Medyan (IQR)		p
		Sağ	Ölen	
CRP	73	14,58 (5,1-78,45)	83 (31,8-164)	0,001
D-dimer	1	-	1 (1-1)	na
Ferritin	1	-	1202 (1202-1202)	na
Fibrinojen	0	-	-	na
Hemoglobin	72	10,4 (9,05-12,1)	9,9 (8,75-11,05)	0,180
Lökosit	73	10810 (9440-14125)	13660 (7900-20830)	0,172
Trombosit	73	253,5 (212-323,5)	170 (110-238)	0,002
Nötrofil	73	9879,03 (7431,65-12447,52)	12634,4 (7284,8-18616,5)	0,108
Lenfosit	73	764,42 (381,52-1111,71)	467,4 (269,8-708,22)	0,058
Monosit	73	516,23 (364,78-649,38)	399,76 (213,44-694,1)	0,373
Eozinofil	73	10,81 (0-32,84)	13,66 (0-109,9)	0,738
N/L oranı	73	13,95 (8,4-31,35)	23,84 (15,2-45,1)	0,093
M/L oranı	73	0,56 (0,43-1,27)	0,89 (0,56-1,04)	0,297
N/ Plt oranı	73	36,77 (25,95-59,95)	63,84 (52,27-128,55)	0,001
Kreatinin	73	0,67 (0,44-1,05)	1,15 (0,55-1,7)	0,019
Prokalsitonin	41	0,08 (0,06-0,12)	1,2 (0,28-5,47)	<0,001
PaO ₂	71	88 (65-118)	65,5 (56-80)	0,023
PaO ₂ /FiO ₂	71	170 (100-250)	77 (58-140)	0,003
ARDS Sınıfı	34	n (%)	n (%)	
Yok		4 (19) ^a	2 (4,1) ^b	
Ağır		6 (28,6) ^a	34 (69,4) ^b	0,006
Orta		6 (28,6) ^a	9 (18,4) ^a	
Hafif		5 (23,8) ^a	4 (8,2) ^a	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test, Mann Whitney U test.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.
na: not available

Ölen hastalarda 28. gün CRP, N/L, M/L oranı, kreatinin, prokalsitonin değerleri anlamlı olarak daha yüksek; trombosit, lenfosit ve PaO₂/FiO₂ değerleri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 4.41).

Tablo 4.41. 28. gün laboratuvar sonuçlarına göre mortalite

Değişkenler	n	Mortalite, Medyan (IQR)		p
		Sağ	Ölen	
CRP	36	50 (18-65)	108 (33-170)	0,032
D-dimer	0	-	-	na
Ferritin	0	-	-	na
Fibrinojen	0	-	-	na
Hemoglobin	35	10,4 (9-11,3)	9,3 (8,45-10,2)	0,123
Lökosit	36	11670 (9000-14800)	12000 (6540-15950)	0,710
Trombosit	35	285 (203-398)	147 (111,5-224,5)	0,001
Nötrofil	36	9686,1 (7911-12802)	8621,12 (5375,38-13524,32)	0,761
Lenfosit	36	993,28 (735,15-1325,01)	427,5 (336-873,33)	0,003
Monosit	36	548,42 (335,06-803,7)	378,95 (268,14-521,09)	0,220
Eozinofil	37	11,67 (0-267,96)	11,57 (0-42,93)	0,781
N/L oranı	35	10,5 (5,4-13,8)	18 (10,3-33,4)	0,009
M/L oranı	36	0,51 (0,44-0,67)	0,91 (0,58-1)	0,022
N/Plt oranı	35	0,04 (0,02-0,05)	0,05 (0,03-0,09)	0,107
Kreatinin	35	0,57 (0,42-1,22)	1,15 (0,76-1,85)	0,018
Prokalsitonin	20	0,08 (0,08-0,09)	0,72 (0,3-8,19)	<0,001
PaO ₂	34	83 (59-131)	74 (56-85)	0,403
PaO ₂ /FiO ₂	34	247,5 (90-325)	95 (57,5-180)	0,028
ARDS Sınıfı	34	n (%)	n (%)	
Yok		4 (40)	3 (12,5)	
Ağır		3 (30)	14 (58,3)	0,244
Orta		1 (10)	4 (16,7)	
Hafif		2 (20)	3 (12,5)	

Pearson Ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher Exact test, Mann Whitney U test.
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.
na: not available

Tablo 4.42’de hastaların COVID dönemleri ve demografik özelliklerine göre mortaliteleri sunulmuştur. Yaşa göre yapılan analizde tüm dalga dönemlerinde anlamlı farklılıklar çıkmıştır (p<0,001). 1. dalga döneminde sağ kalan grupta 56-63 yaş grubundaki hastaların oranı daha fazla, ölen grupta ise 69 yaş ve üzeri hastaların oranı daha fazladır. 2. dalga döneminde sağ kalan grupta 18-55 yaş ve 56-63 yaş

grubundaki hastaların oranı, ölen grupta ise 69 yaş ve üzeri olan hastaların oranı daha fazladır. 3. dalga döneminde ise sağ kalan grupta 18-55 yaş grubundaki hastaların, ölen grupta 69 yaş ve üzeri olan hastaların oranı daha fazladır. Cinsiyet, sigara kullanımı ve obezitede anlamlı farklılıklar yok ($p>0,05$) iken obezite gruplarında 3. dalga döneminde anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir. BMI 30-35 kg/m² olan hastaların oranı ölenlerde %24,7 iken sağ kalanlarda %12,2'dir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,031$) (Tablo 4.42).

Tablo 4.42. COVID dönemlerinde demografik özelliklere göre mortalite

Değişkenler	COVID dönemi					
	1. dalga		2. dalga		3. dalga	
	Mortalite, n (%)		Mortalite, n (%)		Mortalite, n (%)	
	Sağ (n=69)	Ölen (n=117)	Sağ (n=48)	Ölen (n=68)	Sağ (n=139)	Ölen (n=178)
Yaş grupları						
18-55 yıl	17 (24,6) ^a	17 (14,5) ^a	16 (33,3) ^a	9 (13,2) ^b	60 (43,2) ^a	36 (20,2) ^b
56-63 yıl	17 (24,6) ^a	12 (10,3) ^b	20 (41,7) ^a	15 (22,1) ^b	21 (15,1) ^a	27 (15,2) ^a
64-68 yıl	14 (20,3) ^a	17 (14,5) ^a	5 (10,4) ^a	9 (13,2) ^a	11 (7,9) ^a	23 (12,9) ^a
≥69 yıl	21 (30,4) ^a	71 (60,7) ^b	7 (14,6) ^a	35 (51,5) ^b	47 (33,8) ^a	92 (51,7) ^b
p	0,001		<0,001		<0,001	
Cinsiyet						
Kadın	17 (24,6)	35 (29,9)	13 (27,1)	20 (29,4)	47 (33,8)	55 (30,9)
Erkek	52 (75,4)	82 (70,1)	35 (72,9)	48 (70,6)	92 (66,2)	123 (69,1)
p	0,545		0,948		0,582	
Obezite						
Yok	52 (75,4)	81 (69,2)	33 (68,8)	43 (63,2)	100 (71,9)	112 (62,9)
Var	17 (24,6)	36 (30,8)	15 (31,2)	25 (36,8)	39 (28,1)	66 (37,1)
p	0,467		0,677		0,090	
Obezite grupları						
<30	52 (75,4)	81 (69,2)	33 (68,8)	43 (63,2)	100 (71,9) ^a	112 (62,9) ^a
30-35	13 (18,8)	21 (17,9)	10 (20,8)	15 (22,1)	17 (12,2) ^a	44 (24,7) ^b
35-40	3 (4,3)	11 (9,4)	3 (6,2)	5 (7,4)	13 (9,4) ^a	16 (9) ^a
>40	1 (1,4)	4 (3,4)	2 (4,2)	5 (7,4)	9 (6,5) ^a	6 (3,4) ^a
p	0,564		0,917		0,031	
Sigara						
Yok	28 (40,6)	56 (47,9)	20 (41,7)	29 (42,6)	60 (43,2)	73 (41)
Aktif içici	16 (23,2)	15 (12,8)	9 (18,8)	15 (22,1)	29 (20,9)	23 (12,9)
Exsmoker	25 (36,2)	46 (39,3)	19 (39,6)	23 (33,8)	50 (36)	81 (45,5)
Bilinmiyor	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)	1 (0,6)
p	0,181		0,902		0,103	

Pearson Ki kare test, Fisher Exact test
Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

COVID 1. dalga döneminde ölen hastalarda komorbidite varlığı, NIV, HFNC ve IMV kullanım oranı daha yüksek, oksijen tedavisi oranı ise daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

COVID 2. dalga döneminde ölen hastalarda IMV kullanım oranı daha yüksek, oksijen tedavisi oranı ise daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

COVID 3. dalga döneminde ölen hastalarda ise aşı olmama oranı, komorbidite varlığı, NIV, HFNC ve IMV kullanım oranı daha yüksek, oksijen tedavisi oranı ise daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.43).

COVID 1. dalga döneminde ölen hastalarda 1. gün ve 21. gün ağır ARDS görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. 1. dalga döneminde ölen hastalarda 7. gün ARDS olmayan hasta bulunmamaktadır. 14. gün ağır ARDS oranı ölenlerde, orta ARDS oranı sağ kalanlarda daha fazladır ($p<0,05$).

COVID 2. dalga döneminde sağ kalanlarda 1. gün ARDS gelişmeme oranı, ölen hastalarda ise 1. gün ağır ARDS görülme oranı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

COVID 3. dalga döneminde ise sağ kalanlarda 1. gün ARDS gelişmeme oranı, ölen hastalarda ise 1. gün ağır ARDS görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca 21. gün ağır ARDS gelişme oranı da yine 3. dönem ölen hastalarda 3. dönem sağ kalan hastalara göre anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,05$) (Tablo 4.44).

Tablo 4.43. COVID dönemlerinde klinik özelliklere göre mortalite

Değişkenler	COVID dönemi					
	1. dalga		2. dalga		3. dalga	
	Mortalite, n (%)		Mortalite, n (%)		Mortalite, n (%)	
	Sağ (n=69)	Ölen (n=117)	Sağ (n=48)	Ölen (n=68)	Sağ (n=139)	Ölen (n=178)
Aşı						
Yok	68 (98,6)	110 (94)	44 (91,7)	67 (98,5)	62 (44,6) ^a	122 (68,5) ^b
Sinovac	1 (1,4)	3 (2,6)	3 (6,2)	1 (1,5)	43 (30,9) ^a	30 (16,9) ^b
Biontech	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	17 (12,2) ^a	11 (6,2) ^a
Sinovac+Biontech	0 (0)	3 (2,6)	1 (2,1)	0 (0)	17 (12,2) ^a	15 (8,4) ^a
p	0,681		0,207		<0,001	
Komorbidite						
Yok	13 (18,8)	7 (6)	10 (20,8)	7 (10,3)	20 (14,4)	10 (5,6)
Var	56 (81,2)	110 (94)	38 (79,2)	61 (89,7)	119 (85,6)	168 (94,4)
p	0,013		0,189		0,014	
Komorbidite sayısı						
Yok	13 (18,8) ^a	7 (6) ^b	10 (20,8)	7 (10,3)	20 (14,4) ^a	10 (5,6) ^b
1	13 (18,8) ^a	19 (16,2) ^a	16 (33,3)	14 (20,6)	38 (27,3) ^a	43 (24,2) ^a
2	16 (23,2) ^a	37 (31,6) ^a	9 (18,8)	17 (25)	30 (21,6) ^a	49 (27,5) ^a
3 ve üzeri	27 (39,1) ^a	54 (46,2) ^a	13 (27,1)	30 (44,1)	51 (36,7) ^a	76 (42,7) ^a
p	0,038		0,086		0,037	
Düşük akımlı oksijen destek cihazı						
Yok	4 (5,8)	24 (20,5)	1 (2,1)	22 (32,4)	7 (5)	54 (30,3)
Var	65 (94,2)	93 (79,5)	47 (97,9)	46 (67,6)	132 (95)	124 (69,7)
p	0,012		<0,001		<0,001	
NIV						
Yok	60 (87)	80 (68,4)	44 (91,7)	54 (79,4)	128 (92,1)	147 (82,6)
Var	9 (13)	37 (31,6)	4 (8,3)	14 (20,6)	11 (7,9)	31 (17,4)
p	0,008		0,125		0,021	
HFNC						
Yok	59 (85,5)	77 (65,8)	26 (54,2)	36 (52,9)	97 (69,8)	98 (55,1)
Var	10 (14,5)	40 (34,2)	22 (45,8)	32 (47,1)	42 (30,2)	80 (44,9)
p	0,006		0,896		0,007	
IMV						
Yok	54 (78,3)	6 (5,1)	37 (77,1)	5 (7,4)	104 (74,8)	11 (6,2)
Var	15 (21,7)	111 (94,9)	11 (22,9)	63 (92,6)	35 (25,2)	167 (93,8)
p	<0,001		<0,001		<0,001	

Pearson Ki kare test, Fisher Exact test

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir.

Tablo 4.44. COVID dönemlerinde klinik özelliklere göre mortalite

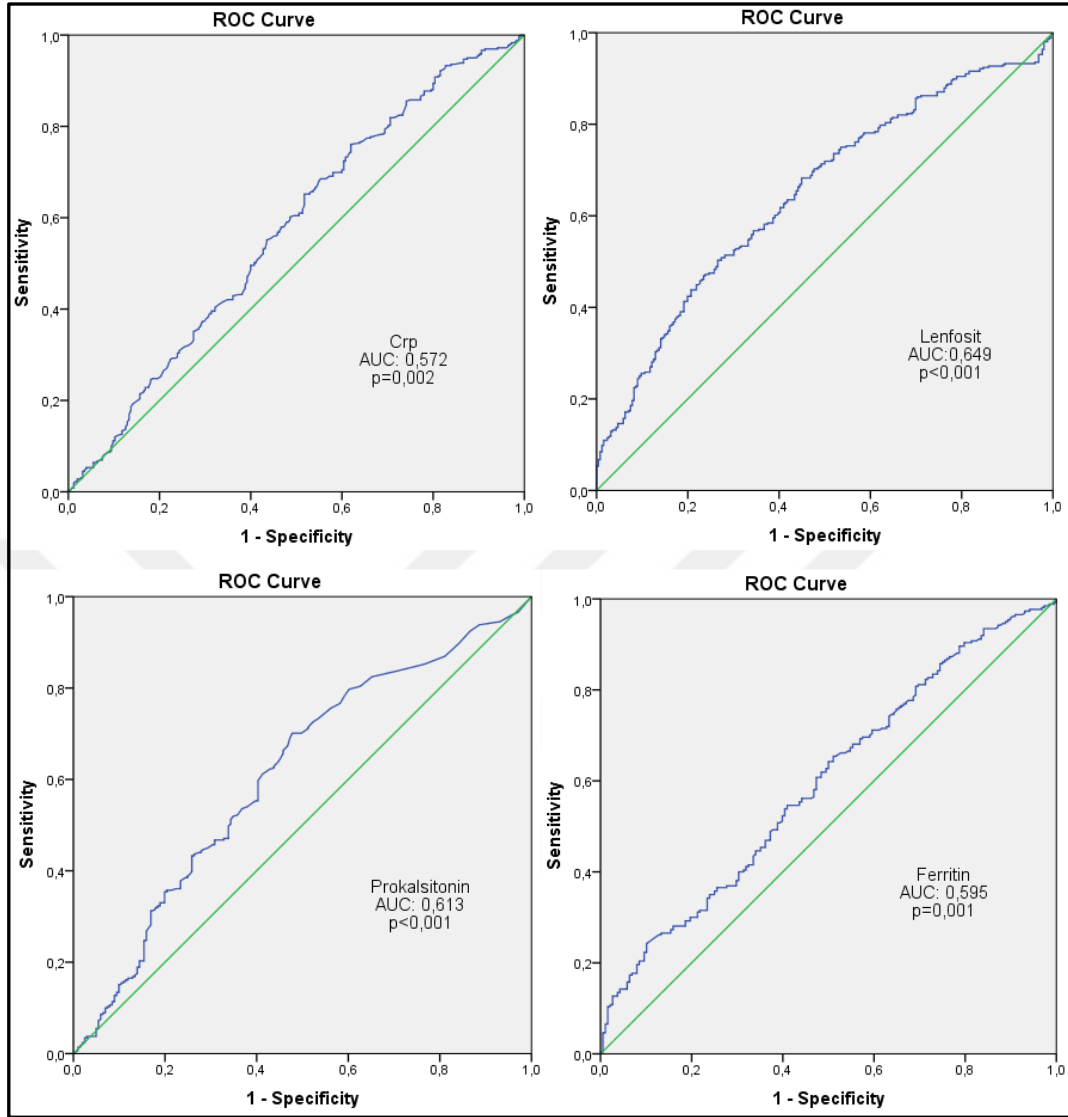
Değişkenler	COVID dönemi					
	1. dalga		2. dalga		3. dalga	
	Mortalite, n (%)		Mortalite, n (%)		Mortalite, n (%)	
	Sağ	Ölen	Sağ	Ölen	Sağ	Ölen
ARDS Sınıfı 1. gün	(n=69)	(n=117)	(n=48)	(n=68)	(n=137)	(n=176)
Yok	9 (13) ^a	7 (6) ^a	6 (12,5) ^a	2 (2,9) ^b	19 (13,9) ^a	9 (5,1) ^b
Ağır	27 (39,1) ^a	74 (63,2) ^b	21 (43,8) ^a	47 (69,1) ^b	54 (39,4) ^a	112 (63,6) ^b
Orta	25 (36,2) ^a	28 (23,9) ^a	12 (25) ^a	14 (20,6) ^a	43 (31,4) ^a	40 (22,7) ^a
Hafif	8 (11,6) ^a	8 (6,8) ^a	9 (18,8) ^a	5 (7,4) ^a	21 (15,3) ^a	15 (8,5) ^a
p	0,014		0,017		<0,001	
ARDS Sınıfı 3. gün	(n=61)	(n=110)	(n=43)	(n=60)	(n=104)	(n=144)
Yok	8 (13,1)	4 (3,6)	6 (14)	3 (5)	14 (13,5)	10 (6,9)
Ağır	27 (44,3)	59 (53,6)	20 (46,5)	33 (55)	49 (47,1)	89 (61,8)
Orta	20 (32,8)	40 (36,4)	11 (25,6)	20 (33,3)	26 (25)	31 (21,5)
Hafif	6 (9,8)	7 (6,4)	6 (14)	4 (6,7)	15 (14,4)	14 (9,7)
p	0,093		0,219		0,092	
ARDS Sınıfı 7. gün	(n=34)	(n=80)	(n=26)	(n=45)	(n=53)	(n=102)
Yok	3 (8,8) ^a	0 (0) ^b	1 (3,8)	0 (0)	5 (9,4)	4 (3,9)
Ağır	15 (44,1) ^a	50 (62,5) ^a	14 (53,8)	26 (57,8)	27 (50,9)	62 (60,8)
Orta	12 (35,3) ^a	26 (32,5) ^a	8 (30,8)	14 (31,1)	17 (32,1)	26 (25,5)
Hafif	4 (11,8) ^a	4 (5) ^a	3 (11,5)	5 (11,1)	4 (7,5)	10 (9,8)
p	0,018		0,672		0,360	
ARDS Sınıfı 14. gün	(n=13)	(n=35)	(n=8)	(n=31)	(n=20)	(n=45)
Yok	0 (0) ^a	2 (5,7) ^a	0 (0)	2 (6,5)	1 (5)	2 (4,4)
Ağır	2 (15,4) ^a	21 (60) ^b	3 (37,5)	23 (74,2)	12 (60)	33 (73,3)
Orta	9 (69,2) ^a	9 (25,7) ^b	3 (37,5)	5 (16,1)	4 (20)	6 (13,3)
Hafif	2 (15,4) ^a	3 (8,6) ^a	2 (25)	1 (3,2)	3 (15)	4 (8,9)
p	0,010		0,071		0,689	
ARDS Sınıfı 21. gün	(n=7)	(n=17)	(n=4)	(n=11)	(n=10)	(n=21)
Yok	1 (14,3) ^a	1 (5,9) ^a	0 (0)	0 (0)	3 (30) ^a	1 (4,8) ^a
Ağır	0 (0) ^a	10 (58,8) ^b	2 (50)	7 (63,6)	4 (40) ^a	17 (81) ^b
Orta	3 (42,9) ^a	4 (23,5) ^a	1 (25)	3 (27,3)	2 (20) ^a	2 (9,5) ^a
Hafif	3 (42,9) ^a	2 (11,8) ^a	1 (25)	1 (9,1)	1 (10) ^a	1 (4,8) ^a
p	0,024		0,754		0,048	
ARDS Sınıfı 28. gün	(n=4)	(n=7)	(n=2)	(n=7)	(n=4)	(n=10)
Yok	2 (50)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	2 (20)
Ağır	1 (25)	3 (42,9)	2 (100)	5 (71,4)	0 (0)	6 (60)
Orta	0 (0)	2 (28,6)	0 (0)	1 (14,3)	1 (25)	1 (10)
Hafif	1 (25)	1 (14,3)	0 (0)	1 (14,3)	1 (25)	1 (10)
p	0,636		0,999		0,211	

Hastalarda birinci gün bakılan CRP, lenfosit, prokalsitonin, D-dimer, ferritin değerlerinin mortaliteyi ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 4.45 ile gösterilmiştir. CRP (AUC=0,572 [%95 GA: 0,526-0,619]; p=0,002), lenfosit (AUC=0,649 [%95 GA: 0,606-0,692]; p<0,001), prokalsitonin (AUC=0,613 [%95 GA: 0,562-0,664]; p<0,001) ve ferritin (AUC=0,595 [%95 GA: 0,543-0,648]; p=0,001) mortalite için ayırt edici faktör olarak belirlenmiştir. CRP için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri >51,5 (Duyarlılık: %73,3 ve Seçicilik: %39,2), lenfosit için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri <496,84 (Duyarlılık: %46,9 ve Seçicilik: %76,6), prokalsitonin için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri >0,20 (Duyarlılık: %70,1 ve Seçicilik: %52,2), ferritin için Youden indeks ile belirlenen optimal cut-off değeri >552 (Duyarlılık: %65,4 ve Seçicilik: %48,9) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.45, Grafik 4.1).

Tablo 4.45. 1. gün bakılan laboratuvar parametrelerinin mortaliteyi gösteren performansı

Değişkenler	AUC (%95 GA)	p	Cut-off value	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
CRP	0,572 (0,526-0,619)	0,002	>51,5	73,3	39,2
Lenfosit	0,649 (0,606-0,692)	<0,001	<496,84	46,9	76,6
Prokalsitonin	0,613 (0,562-0,664)	<0,001	>0,20	70,1	52,2
D-dimer	0,548 (0,495-0,601)	0,078	>2,49	47,7	62,1
Ferritin	0,595 (0,543-0,648)	0,001	>552	65,4	48,9

AUC; area under curve, GA; güven aralığı.



Grafik 4.1. Laboratuvar parametrelerinin mortaliteyi gösteren performansı

Tablo 4.46’da mortaliteyi etkileyen faktörler ile tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Tek değişkenli analizlerde mortaliteyi etkilediği tespit edilen faktörler şu şekildedir; yaş (OR=1,041 [%95 GA: 1,030-1,53]; p<0,001), komorbidite (OR=2,852 [%95 GA: 1,682-4,835]; p<0,001), HT (OR=1,595 [%95 GA: 1,152-2,207]; p=0,005), ritim bozukluğu (OR=2,040 [%95 GA: 1,141-3,648]; p=0,016), malignite (OR=1,694 [%95 GA: 1,008-2,847]; p=0,047), nörolojik hastalık (OR=1,700 [%95 GA: 1,099-2,630]; p=0,017), IMV’ye bağlı kalma süresi (OR=1,206 [%95 GA: 1,153-1,261]; p<0,001).

Tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ çıkan faktörler çok değişkenli modele alınmıştır. Yapılan analizlere göre çok değişkenli analizlerde mortaliteyi etkilediği tespit edilen faktörler şu şekildedir; yaş (OR=1,042 [%95 GA: 1,028-1,056]; $p<0,001$), MV'ye bağlı kalma süresi (OR=1,209 [%95 GA: 1,156-1,265]; $p<0,001$) (Tablo 4.46).

Tablo 4.46. Mortaliteyi etkileyen faktörler- Tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	OR (%95 GA)	P	OR (%95 GA)	p
Yaş (yıl)	1,041 (1,030-1,53)	<0,001	1,042 (1,028-1,056)	<0,001
BMI	1,022 (0,994-1,051)	0,126	-	-
Komorbidite	2,852 (1,682-4,835)	<0,001	1,855 (0,895-3,846)	0,097
HT	1,595 (1,152-2,207)	0,005	0,920 (0,606-1,395)	0,694
Ritim bozukluğu	2,040 (1,141-3,648)	0,016	1,757 (0,928-3,326)	0,084
Kronik akciğer hastalığı	1,548 (1,015-2,361)	0,043	1,089 (0,668-1,775)	0,734
Malignite	1,694 (1,008-2,847)	0,047	1,738 (0,953-3,170)	0,071
Nörolojik hastalık	1,700 (1,099-2,630)	0,017	1,279 (0,771-2,122)	0,341
IMV kalma süresi	1,206 (1,153-1,261)	<0,001	1,209 (1,156-1,265)	<0,001

Tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ çıkan faktörler çok değişkenli modele alınmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; YBÜ'ye kabul edilen COVID-19 hastalarında mortalite %58,6 olarak bulunmuştur. İleri yaş, altta yatan komorbid durumun varlığı ve aşı yapılmaması durumunun mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca; yoğun bakıma kabul sırasındaki yüksek SOFA ve APACHE II skorları, düşük PaO₂/FiO₂ oranı ve IMV ihtiyacının bulunması, COVID-19'a sekonder komplike klinik durumların gelişmesi (ARDS, MODS, DİK, MI, sepsis/septik şok, kanama, tromboz/emboli), elektrolit anormalliklerinin bulunması, hipoalbuminemi ve yüksek CRP, ferritin, kreatinin, prokalsitoninin değerleri, N/L, M/L, N/Plt oranları mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Yoğun bakım takibi gerektiren COVID-19 hastalarında bildirilen mortalite oranları merkezler arasında önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda COVID-19 yoğun bakım mortalite oranı %15 ile %81,9 gibi oldukça geniş bir aralıkta bildirilmiştir (73,74). Armstrong ve ark.'nın 43.128 yoğun bakım hastasını içeren 52 çalışmayı inceledikleri bir meta-analizde COVID-19'un yoğun bakım mortalitesi %35,5 olarak bildirilmiş ve bu oranın Ortadoğu ülkelerinde daha yüksek olduğu belirtilmiştir (75). YBÜ'de takip edilen 619 COVID-19 hastasının verilerini incelediğimiz çalışmamızda hastaların mortalite oranı %58,6 olarak saptanmıştır. Yakın zamanda Türkiye'de bir merkezdeki COVID-19 hastalarının yoğun bakım mortalitesi ile laboratuvar bulgularının ilişkisini incelediği bir çalışmada yoğun bakım mortalite oranı %66 olarak belirtilmiştir (76). Yine ülkemizde çok merkezli bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde COVID-19 nedeniyle takip edilen 974 hastanın klinik sonuçları incelediği bir çalışmada ise mortalitenin %64,8 olduğunu bildirmişlerdir (77). Merkezler arasındaki ölüm oranlarındaki bu belirgin farklılığa; çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonundaki etnik köken, komorbidite yükü gibi değişkenlerin farklılık göstermesi, YBÜ'ye hasta kabulündeki ve uygulanan tedavilerdeki farklılıklar, karşılaşılan yoğun bakım kaynak sıkıntısı gibi birçok faktör neden olmuş olabilir. Ayrıca SARS-CoV-2'nin 2019'da tespit edilmesinden bu yana birden fazla pandemi dalgası ve yeni varyantlar ortaya çıkmış olup enfeksiyon dalgaları arasında da mortalite oranı farklılık gösteriyor olabilir. Avustralya'da yoğun bakımda takip edilen COVID-19

hastalarında üç pandemi dalgasındaki en yüksek hastane mortalitesinin üçüncü dalga sırasında olduğu bildirilmiştir (78). İspanya, Adorra ve İrlanda YBÜ'lerinde COVID-19 pnömonisiyle takip edilen 3795 hastanın incelendiği bir çalışmada ise yoğun bakım mortalitesinin %30,7 olarak bildirilirken dalgalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (79). Çalışmamızda da birinci, ikinci ve üçüncü pandemi dalgası mortalite oranları sırasıyla %62,9, %58, %56,1 olarak saptanmış olup, bu çalışmayla benzer şekilde üç dalga arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızda her üç dalgada da 69 yaş ve üzeri hastalarda mortalite oranı diğer yaş gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda yaşı artması ile birlikte komorbiditelerin ve sistemik komplikasyonların artması nedeniyle COVID-19 hastalarında artan yaşı mortalite üzerinde etkili olduğunu bildirilmiştir (80–82). Wang ve ark. 60 yaş üzerinde, Auld ve ark. tarafından ise 75 yaş üzerinde diğer yaş gruplarına göre mortalitenin daha yüksek olduğunu belirtirken (83,84) yapılan bazı çalışmalarda ise yaşla mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (79,85–87).

APACHE II skorlaması (Bkz; Ek-2. Tablo 3), yaş, tıbbi geçmiş ve bazı fizyolojik ölçümlerin kullanıldığı hastalığın prognozunu ve şiddetini ölçmek için kullanılan bir sistemdir. SOFA skoru (Bkz; Ek-2. Tablo 4) altı organ sistemindeki fonksiyonların incelenip YBÜ hastaların morbiditesini ve mortalitesini değerlendirir. SOFA ve APACHE II skorları uzun yıllardır yoğun bakım hastalarının mortalitelerini tahmin etmede kullanılan en iyi bilinen skorlama sistemleridir. Literatürde incelenen çalışmalarda COVID-19'da SOFA ve APACHE II skorları mortaliteyi öngörmeye iyi bir araç olarak değerlendirilmiş (88–91) ve bu skorlarının yüksek olması ile mortalite arasında ilişki mevcut olduğunu saptamıştır (80,81,83,92,93). Çalışmamızdaki hastaların SOFA ve APACHE II skorları incelendiğinde; bu değerler sırasıyla ortalama $5,27 \pm 2,76$ ve $13,69 \pm 7,66$ olup mortalite gelişen grupta literatürdeki verilerle uyumlu olarak bu skorlar daha yüksek olarak tespit edildi. İlk gün SOFA skoru ex olanlarda 5 ($p < 0,001$); ilk gün APACHE II skoru ex olanlarda 15 ($p < 0,001$) olarak hesaplanmıştır.

Pandeminin erken dönemlerinde COVID-19 hastalarında erkek cinsiyetin mortalite üzerine etkili olabilecek faktörler arasında olduğu üzerinde durulurken pandeminin ilerleyen döneminde artan çalışmalarla birlikte mortalite açısından cinsiyetin önemi tartışmalı hale gelmiştir (32,94). Yapılan çalışmalarda; COVID-19 nedeniyle yoğun bakıma kabul edilen hastaların büyük çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu bildirilmekle birlikte erkek ve kadın cinsiyet arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (80,95,96). Çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi COVID-19 nedeniyle yoğun bakıma yatışı yapılan hastaların büyük çoğunluğunu erkekler oluşturmaktayken (%69,9) yoğun bakım mortalitesi açısından kadın cinsiyetle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,952$).

Toplumda giderek daha yaygın olarak görülmeye başlanan obezite; DM, HT, kalp hastalığı gibi birçok hastalık için risk faktörü olup geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar obezitenin pnömoni ve ARDS tanısı olan hastalarda paradoksal olarak mortaliteyi azalttığını göstermiştir (97–99). COVID-19 teşhisi konan hastalarda obezitenin mortalite üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Obezite ile ilgili yapılan çalışmalarda obez COVID-19 hastalarında hastaneye yatış ve mekanik ventilasyon ihtiyacının yüksek olduğunu ve bunun mortaliteyle ilişkilendirilebileceği bildiren çalışmalar (83,100–102) olmakla birlikte obezitenin COVID-19 hastalarında mortalite üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (80,93,103,104). Çalışmamızda obezitesi bulunan 198 hasta tespit edilmiş ve ölen hasta grubunda BMI'nın istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Fakat obezitenin mortalite üzerine olumlu ya da olumsuz bir etkisi saptanmamıştır. Ancak; en fazla obez hastanın bulunduğu (105 hasta) üçüncü dalga döneminde BMI'nın 30 ve üzeri olduğu hastalarda istatistiksel olarak mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. COVID-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen 3795 kritik hastanın birinci, ikinci ve üçüncü dalgalar arasındaki klinik farklılıklarının incelendiği çok merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında da BMI'nın 30 ve üzeri olan hasta sayısının ilk dalgaya göre ikinci/üçüncü dalga döneminde daha yüksek olduğu belirtilmiş olup çalışmamızın bulgularıyla uyumludur (79). Üçüncü dalga döneminde çalışmamızda tespit edilen BMI 30 ve üzeri olan hastalarda mortalitenin diğer dalgaların aksine

daha yüksek bulunmasının sebebi karşılaşılan SARS-CoV-2 varyant farklılığından ve obez hasta sayısının daha fazla olmasından kaynaklanmış olabilir.

Sigara kullanımının COVID-19 hastalarındaki rolüne ilişkin kanıtlar tutarsızdır. Pandeminin başlarında yapılan çalışmalarda COVID-19 hastaları arasında genel popülasyona oranla aktif sigara içenlerin daha düşük prevalansta olduğu bildirilmiş olup, sigara içmenin daha düşük COVID-19 mortalite riskleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (105,106). Bununla birlikte 32849 COVID-19 hastasının incelendiği bir meta-analizde sigara kullanımının mortalite de dahil olmak üzere COVID-19 progresyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (107). COVID-19 hastalarında yoğun bakım mortalitesinin incelendiği bazı çalışmalarda da sigara kullanımının yoğun bakım mortalitesi açısından risk faktörü olduğu (80,81,108), Machado-Alba ve ark. ile Pérez-García ve ark.'nın sırasıyla 780 ve 639 hastayı içeren çalışmalarında sigara ile mortalite arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (103,104). Çalışmamızda da aktif sigara içiciliği ve sigara öyküsünün yoğun bakım mortalitesi üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir.

COVID-19 nedeniyle YBÜ'de takip edilen hastalarda pandeminin başından beri komorbiditesi olan hastaların olmayan hastalara göre daha kötü sonuçlara sahip olduğu, görülen en sık komorbiditelerin ise HT, DM, konjestif kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığı olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (103,108). Ayrıca, artan komorbidite sayısının mortaliteyi arttırdığı COVID-19 vakalarının küresel anlamda artışıyla birlikte kesinleşmiş olsa da altta yatan hangi komorbidite grubunun COVID-19 mortalitesini etkilediği konusu henüz tam olarak netlik kazanmamıştır (74,87).

Yapılan bazı çalışmalarda (73,109) incelenen komorbiditelerin hiçbirinin mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlılığı saptanmamış iken tüm komorbiditelerin istatistiksel olarak mortalite açısından anlamlı olduğu belirten çalışmalarda mevcuttur (80). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak en sık görülen komorbiditeler HT (%45,4), DM (%32,5), obezite (%32), İKH (%23,6), kronik akciğer hastalığı (%19,1), nörolojik hastalıklar (%18,1), solid organ malignitesi (%12,1) ve kronik böbrek hastalığı (%11,8) olmuştur. Birçok çalışma; HT, kronik akciğer hastalığı, nörolojik hastalık, solid organ malignitesi, ritim

bozukluğu olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu ve artan komorbidite sayısının YBÜ mortalitesini artırdığını göstermiştir (103,108,110,111). Çalışmamızda; solid organ transplantasyonu yapılmış olan ve hematolojik malignitesi bulunan sırasıyla 44 ve 53 hasta mevcut olup mortalite oranları sırasıyla %68,1 ve %71,6 saptanmış olmakla birlikte, yoğun bakım mortalitesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. COVID-19 pandemisinin başlarında yapılan çalışmalarda solid organ transplantasyonunun mortalite üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (112–114). Ancak yakın zamanda 5759 solid organ transplantasyonu hastasının dahil edildiği bir meta-analizde de bizim çalışmamıza benzer şekilde solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda görülen COVID-19 hastalığının mortalite üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir (115,116).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun gebelerde artan risk ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (117–119). COVID-19'dan şüphe edilen veya COVID-19 olduğu teyit edilen yaklaşık 30.000 gebeyi içeren 435 çalışmanın sistematik derlemesinde; gebe hastaların %9'unda şiddetli hastalık geliştiği, %4'ünde ise YBÜ'de takip ihtiyacı olduğu, %2'sinde IMV ihtiyacı olduğu, %0,2'sinde ECMO gerektiği belirtilmiştir. Ve bu oranların üreme çağındaki hamile olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (120). COVID-19 pandemisi öncesi ve sırasındaki gebelik ve doğum sonuçlarının karşılaştırılmalı olarak incelendiği bir çalışmada pandemi öncesi dönemde anne ölümünün 5,2/100.000 pandemi sırasında 8,7/100.000'e yükseldiği gösterilmiştir (121). Çalışmamızda COVID-19 nedeniyle YBÜ'de takip edilen 10 gebe mevcut olup hastaların 4'ünde IMV, 2'sinde ECMO ihtiyacı gelişmiş ve 3'ünde mortalite ile sonuçlanmıştır. Ancak; gebelik durumunun yoğun bakım mortalitesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır. Bunun nedeni YBÜ'lerimizde takip edilen COVID-19'lu gebe sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir.

COVID-19 aşısının bulunması pandeminin dönüm noktalarından biri olmuştur. Ülkemizde 14 Ocak 2021 tarihinden itibaren Sinovac ve 2 Nisan 2021 tarihinden itibaren Biontech aşıları uygulanmaya başlanılmıştır. Yapılan çalışmalarda tüm aşı tiplerinin COVID-19'dan korunmada, hastalığın ciddiyetini ve mortalitesini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (122–127). Ancak yapılan bazı çalışmalarda Biontech aşısının mortaliteyi daha fazla azalttığı saptanmıştır

(128,129). Çalışmamızda da hastaların %13,1'inde sadece Sinovac, %4,7'sinde sadece Biontech, %5,8'inde hem Sinovac hem de Biontech aşısı mevcut iken %76,4'ünün hiç aşısı bulunmamaktaydı ve literatürdeki verilerle uyumlu olarak mortalite gelişmiş olan hastaların %82,4'ünü aşısız hastalar olup, hiç aşısı bulunmayan hastaların aşısı bulunan diğer hastalara göre mortalitesi daha yüksekti ($p<0,001$). Ayrıca; çalışmamızda sadece Sinovac aşısı olan hastalarda daha düşük mortalite oranı gözlenmiş, sadece Biontech ve Sinovac-Biontech aşısı olan grupta istatistiksel olarak mortalite üzerinde anlamlı bir etki saptanmamıştır. Ancak; çalışmamızda en fazla hasta sayısı 81 hasta ile sadece Sinovac aşısı olan grupta, en az ise sadece Biontech aşısı olan grupta (29 hasta) mevcuttu.

COVID-19 hastalarında; yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri yapılan çalışmalarda farklılık göstermektedir ve bu durumun mortalite üzerinde etkisi ise tartışmalıdır. Ahlström ve ark.'larının çalışmasında YBÜ kalış süresinin mortalite üzerine etkisi saptanmamış (130) iken Roomi ve ark.'larının çalışmasında hastane kalış süresinin mortalite üzerine etkili olduğu ancak YBÜ kalış süresinin mortalite üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (131). Bir başka çalışmada ise yoğun bakım kalış süresinin iki haftayı geçmesi durumunda mortalitenin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (132). YBÜ'ye kabul gerektiren 16561 COVID-19 hastasının bulunduğu 45 çalışmanın sonuçlarını içeren bir meta analizde ortalama hastane kalış süresi 19 gün, yoğun bakım kalış süresi 10 gün olarak belirtilmiş olup hem hastane kalış süresinin hem de yoğun bakım kalış süresinin yoğun bakım mortalitesi üzerine etkili olduğu bulunmuştur (133). Çalışmamızda da yoğun bakım yatış süresi ortalama 8 gün, hastanede yatış süresi 16 gün olarak tespit edilmiş olup hastane ve yoğun bakım yatış sürelerinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

COVID-19, solunum yetersizliği ve ARDS'ye neden olmaktadır. Solunum yetersizliğinin erken tanınması ve tedavi edilmesi mortalite ve morbiditenin önlenmesinde önemlidir. Solunum yetersizliği bulunan COVID-19'lu yetişkin hastalarda SpO₂ değerinin hangi değerler arasında tutulacağı tartışmalı olmakla birlikte %90-96 aralığında tutulmaya çalışılması mantıklı görünmektedir. Bu amaçla hastalara konvansiyonel oksijen desteği (nazal kanül, maske ve rezervuarlı oksijen maskesi) ile HFNC, NIV ve IMV desteği sağlanmaktadır. HFNC ve NIV

desteğinin IMV ihtiyacını ve buna bağlı olarak mortaliteyi azaltabileceği düşünülse de literatürde yapılan birçok çalışmada HFNC kullanımının mortaliteyi azalttığına dair direkt bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (86,92,104). Çalışmamızda da NIV ve HFNC uygulanmasının mortaliteyi azalttığına dair bir bulgu saptanmamış olup NIV ve HFNC alan hastalarda mortalitenin konvansiyonel oksijen tedavisi alan hastalardan daha yüksek IMV desteği alan hastalardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında bildirilen mortalite oranları genel olarak yüksek olup oldukça geniş bir aralıkta (%50-97) bildirilmiştir (83,134). Çalışmamızda; IMV desteği uygulanan hastaların %84,8'inde mortalite gelişmiş IMV kalış süresi arttıkça mortalitenin de arttığı tespit edilmiştir. İnvaziv mekanik ventilasyon desteği uygulanan orta-ağır ARDS hastalarında pron pozisyonunun oksijenizasyonu ve hasta sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiş olup mekanik ventilatör tedavisi almayan hastalarda mortalite üzerine anlamlı etkisi olup olmadığı konusu tartışmalıdır (135). COVID-19 hastalarında uyanık pron pozisyonun hasta sonuçları üzerine olan etkisinin incelendiği 1126 hastayı içeren bir çalışmada sağ kalım üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (136). COVID-19'lu uyanık pron pozisyon uygulanan hastaların incelendiği bir metaanalizde; entübasyon ve mortalite açısından standart bakım uygulanan hastalarla kıyaslandığı uyanık pron pozisyon uygulamasının oksijenizasyonu iyileştirdiği ancak entübasyona gidiş ve mortaliteyi değiştirmediği saptanmıştır (137). Çalışmamızda; hastalarımızın %35,4'üne (uyanık ve entübe) pron pozisyon uygulanmış olup pron uygulanan hastaların mortalitesi pron uygulanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (%34,7 vs %65; $p<0,001$). Verilerini incelediğimiz hastaların %54'ünde ağır ARDS, %26,1'inde orta ARDS mevcuttu ve mortalite bu grupta daha yüksekti. Ayrıca; çalışmamızın verileri PaO_2/FiO_2 değerinin düşük olmasının mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda da orta-ağır ARDS görülen hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir (86,138). COVID-19 hastalarının incelendiği çalışmalarda ECMO uygulamasının mortalite üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir (80,83,86,92,104). ECMO'nun ağır ARDS grubunda olan ve oksijenizasyonun diğer tedavilere rağmen düzelmediği hasta gruplarında uygulanması, gerek uygulama esnasında gerekse takiplerde ciddi

komplikasyonların gelişebilmesi nedeniyle ECMO uygulamasının mortalite oranı yüksektir. Çalışmamızda da; ağır ARDS bulunan 13 hastaya ECMO tedavisi uygulanmış olup sadece 2 hasta yaşatılabilmektedir.

COVID-19 hastalarının incelendiği çalışmalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyon varlığının; mortalite ve YBÜ kalış süresini arttırdığı gösterilmiştir (139–141). Çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu şekilde bakteriyel ve/veya fungal enfeksiyonu bulunan hastalarda enfeksiyon bulunmayan hastalara göre mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Balgam/trakeal kültüründe üreme olanlarda %30,3 ($p<0,001$); idrar kültüründe üreme olanlarda %7,4 ($p=0,035$); fungal üreme olanlarda %43,5 ($p<0,001$) oranında mortalite görülmüştür.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu; ACE-2 reseptörlerinin bulunduğu organ sistemlerini etkileyerek organ disfonksiyonuna neden olmakta ve buna bağlı olarak çeşitli ciddi klinik durumlar görülmektedir. COVID-19 mortalitesi organ disfonksiyonu ile doğrudan ilişkidir (86). COVID-19 hastalarının yoğun bakım yatışı sırasında da görülebilen bu klinik durumlar mortalitede artışa neden olmaktadır. Literatürde; ARDS, aritmi, MI, sepsis/septik şok, ABH, MODS, DİK gelişmesi mortalite ile ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir (103). Çalışmamızda; hastaların %91,4'ünde ARDS, %60,1'inde sepsis, %55,9'unda septik şok %43,4'ünde ABH, %27,3'ünde kardiyak komplikasyonlar gelişmiş olup ARDS, Sepsis/septik şok, MODS, DİK, ABH, kanama, tromboz/emboli, hematolojik, GİS ve kardiyak komplikasyonların ölen hasta grubunda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

COVID-19'u bulunan hastaların laboratuvar parametrelerinin incelendiği çalışmalarda sistemik inflamatuvar parametreler ile mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında en önemlileri olarak CRP, D-dimer, ferritin, prokalsitonin, lökosit, kreatinin nötrofil düzeyi ve N/L oranı yüksekliği ile lenfopeni, trombositopeni gibi parametreler saptanmıştır (80–82,85,86,92,93,102–104). Bizim sonuçlarımızda da; hastaların yoğun bakıma kabul edildikleri ilk günkü laboratuvar parametrelerinden CRP, ferritin, prokalsitonin, kreatinin düzeyi, N/L, M/L, N/Plt oranının yüksek olması, lenfopeni, trombositopeni ve anemi bulunması mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca; çalışmamızda CRP'nin 51,5 mg/L, prokalsitoninin 0,20 µg/L, ferritinin 552 µg/L'in üzerinde, lenfosit sayısının 496,84

bin/mm³'ün altında olduğu hastalarda mortalite daha yüksek saptanmıştır. Prognostik bir gösterge olarak CRP düzeyinin incelendiği bir COVID-19 çalışmasında, CRP düzeyinin 64,75 mg/L'nin üstünde olmasının hastalığın şiddetli formunun gelişme olasılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (142). Stringer ve ark. 1564 hastanın incelendiği çalışmalarında CRP düzeyinin 40 mg/L'nin üzerinde olmasının mortaliteyi tahmin etmede iyi bir gösterge olduğunu belirtmişlerdir (143). Sistematik bir derlemede prokalsitonin düzeyinin 0,5 µg/L'nin üzerinde olması durumunda COVID-19 şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir. Serum ferritin düzeyinin incelendiği bir çalışmada ise bu değerlerin yüksek olmasının (>1873 µg/L) COVID-19 hastalarında mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (144).

3099 hastayı içeren bir meta analizde özellikle lenfosit düzeyinin ≤1100 bin/mm³ olması şiddetli COVID-19 ile ilişkili olarak bildirilmiştir (145). Başvuru esnasında biyobelirteç kombinasyonları olarak N/L, M/L, N/Plt oranlarının incelendiği çalışmalarda bu oranların hastalığın prognozunu, yoğun bakım ihtiyacını ve mortaliteyi öngörmeye kullanıldığı görülmüştür. Ancak; bu değerler için kesin bir cut-off değeri bildirilmemesine rağmen oranlar arttıkça hastalığın şiddetinin ve mortalitesinin arttığı gözlemlenmiştir (146–153).

Hipoalbuminemi ve KC fonksiyon testlerinde bozulmanın COVID-19 mortalitesini etkileyip etkilemediği henüz tam olarak net olmamakla birlikte Wang ve ark.'nın çalışmasında hipalbuminemi ve KC fonksiyon testlerinin bozulması mortalite açısından anlamlı olduğu bildirilmiştir (84). Çalışmamızda; hipalbuminemi bulunan hastalarda mortalite daha yüksek saptanmış olup KC fonksiyon testlerinde bozulma ile mortalite açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Pandeminin başlarından itibaren antiinflamatuvar ve immunomodülatör özellikleri olan kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmış ve mortaliteyi azalttığı bildirilen ilk ilaç olmuştur (4). Daha pandeminin başlarında Çin'de yapılan bir retrospektif çalışmada metilprednizolon tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (35). Daha sonra yapılan randomize kontrollü bir çalışma olan RECOVERY çalışmasında da steroid kullanımının 28 günlük mortaliteyi azalttığı ve İMV grubunda daha faydalı olduğu gösterilmiştir (69). Daha sonra DSÖ, bu

alışmalarında içinde bulunduğu bir meta-analizde solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalarda tedavide kortikosteroid kullanımının yüksek kanıt düzeyinde olduğunu bildirdi (154). Bizim takiplerimizde hastalarımızın hepsine 1-2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon tedavisi başlanmış olup, hastaların kliniklerine göre doz ayarlaması yapılmıştır. Çalışmamızda %16,5 (102 hasta) gibi yüksek oranda dış merkezden kabul edilen hasta bulunmaktadır. Bu hastalar kabul edildikleri merkezlerde değişik dozlarda metilprednizolon ve deksametazon tedavisi almaları nedeniyle steroid tedavisinin mortalite üzerindeki etkisi çalışmamızda değerlendirilememiştir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Birincisi; çalışmamız hastane veri tabanı sistemlerinden kaydedilen verilere dayanan geriye dönük tek merkezli bir çalışmaydı ve çalışmamızın sonucunu etkilemiş olabilecek birçok faktör olabilir. İkincisi; çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle SARS-CoV-2 varyant tipi hastaların büyük bir çoğunluğunda eksikti bu nedenle çalışmamızın analizine dahil edilmedi.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip ve tedavi ettiğimiz hastalarda mortalite %58,6 olarak bulunmuştur. İleri yaş, yüksek komorbidite varlığı, aşı olup olmaması durumu, IMV ihtiyacının olması ve MV süresi, COVID-19'a sekonder gelişen komplikasyon durumunları ve CRP'nin 51,5 mg/L, prokalsitoninin 0,20 µg/L, ferritinin 552 µg/L'in üzerinde olan değerleri, lenfosit sayının 496,84 bin/mm³'ün altında olması yoğun bakım mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca; COVID-19 pandemisinde görülen üç dalga arasında da mortalite ve mortaliteyi etkileyen faktörler açısından bir farklılık olmadığı sonucuna varılmıştır.

7.ÖZET

COVID-19 Hastalığında Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

Giriş ve Amaç: Aralık 2019'dan beri karşı karşıya olduğumuz COVID-19 hastalığı nedeniyle yüksek oranda ölümler meydana gelmiştir. Yoğun bakım sürecinde takip edilen bu hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörlerin belirlenmesi, hastalığa bağlı mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Çalışmamızda; COVID-19 hastalarında yoğun bakım mortalitesini etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Mart 2020 ile Mart 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitelerinde takip ve tedavi edilen COVID-19 RT-PCR testi pozitif olan 619 hasta çalışmamıza dahil edildi. 18 yaş altı ve COVID-19 RT-PCR testi negatif olan hastalar toraks bilgisayarlı tomografi bulguları veya semptomları olsa dahi çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, laboratuvar parametreleri, aşı olup olmama durumu ve yoğun bakım takiplerinde gelişen klinik durumları retrospektif olarak incelenmiş, yaşayan ve ölen hastaların bilgileri karşılaştırılarak COVID-19 hastalığına bağlı yoğun bakım mortalitesini etkileyen faktörler analiz edilmiştir.

Bulgular: Yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastalarında %58,6 gibi yüksek oranda mortalite görülmüştür. İleri yaşın (60-71; $p<0,001$), komorbiditelerin (hipertansiyon, ritim bozukluğu, kronik akciğer hastalıkları, solid organ malignitesi, nörolojik hastalıklar; $p<0,001$), aşı olmama durumunun (%68-82,4; $p<0,001$) mortalite ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca; yoğun bakıma kabul sırasındaki SOFA (4-5; $p<0,001$) ve APACHE II (9-15; $p<0,001$) skorlarının yüksek olması, daha düşük PaO_2/FiO_2 oranının ve invaziv mekanik ventilatör ihtiyacının bulunmasının (%23,8-%93,9; $p<0,001$), COVID-19'a sekonder komplike klinik durumların gelişmesinin (orta-ağır ARDS, MODS, DİK, miyokard enfarktüsü, sepsis/septik şok, kanama, tromboz/emboli), elektrolit anormalliklerinin bulunmasının, hypoalbuminemisinin ve CRP, ferritin, kreatinin,

prokalsitoninin değerleri ile N/L, M/L, N/Plt oranının yüksek olmasının mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç: Bu alışma; COVID-19 hastalığında yoğun bakım mortalitesinin yüksek olduğunu, ileri yaş ve komorbiditelerin, aşı durumunun, kabul esnasında SOFA ve APACHE II skorlarının yüksek olmasının yoğun bakım mortalitesini etkilediğini gstermiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Mortalite, Yoğun Bakım nitesi



8. ABSTRACT

Factors That Affect Mortality in COVID-19 Disease

Introduction and Purpose: There has been a high rate of deaths due to the COVID-19 disease, which we have been facing since December 2019. Determining the factors affecting mortality in these patients who are followed up in the intensive care unit is important in terms of reducing the mortality due to the disease. In our study; We aimed to investigate the factors affecting intensive care mortality in COVID-19 patients.

Material and Method: Between March 2020 and March 2022, 619 patients with positive COVID-19 RT-PCR test, who were followed up and treated in the Anesthesia Intensive Care Units of Akdeniz University Faculty of Medicine, were included in our study. Patients under the age of 18 years and with negative COVID-19 RT-PCR test were not included in the study even if they had chest computed tomography findings or symptoms. The demographic data of the patients, comorbidities, laboratory parameters, vaccination status, and clinical conditions developed during the intensive care follow-up were analyzed retrospectively, the information of living and deceased patients was compared and the factors affecting intensive care mortality due to COVID-19 disease were analyzed.

Results: A high mortality rate of 58.6% was observed in COVID-19 patients admitted to the intensive care unit. Advanced age (60-71; $p<0.001$), comorbidities (hypertension, arrhythmia, chronic lung diseases, solid organ malignancy, neurological diseases; $p<0.001$), unvaccinated status (68-82.4%; $p<0.001$)) have been shown to be associated with mortality. Moreover; High SOFA (4-5; $p<0.001$) and APACHE II (9-15; $p<0.001$) scores during admission to the ICU, lower PaO₂/FiO₂ ratio and need for invasive mechanical ventilator (23.8%-93%) ,9; $p<0.001$), development of complicated clinical conditions secondary to COVID-19 (moderate-severe ARDS, MODS, DIC, myocardial infarction, sepsis/septic shock, bleeding, thrombosis/embolism), presence of electrolyte abnormalities, hypoalbuminemia and CRP showed that ferritin, creatinine, procalcitonin values and high N/L, M/L, N/Plt ratio were associated with mortality.

Conclusion: This work; It has been shown that intensive care mortality is high in COVID-19 disease, advanced age and comorbidities, vaccination status, high SOFA and APACHE II scores at admission affect intensive care mortality.

Key Word: COVID-19, Mortality, Intensive Care Unit



9. KAYNAKLAR

1. Liu S, Luo H, Wang Y, Cuevas LE, Wang D, Ju S, et al. Clinical characteristics and risk factors of patients with severe COVID-19 in Jiangsu province, China: A retrospective multicentre cohort study. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 584. doi: 10.1186/s12879-020-05314-x
2. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health* 2020; 45(6): 1270–82. doi: 10.1007/s10900-020-00920-x
3. Triggler CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag EABA, Hadi HA, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol* 2021; 12: 631139. doi: 10.3389/fimmu.2021.631139
4. Raj CTD, Kandaswamy DK, Danduga RCSR, Rajasabapathy R, James RA. COVID-19: molecular pathophysiology, genetic evolution and prospective therapeutics—a review. *Arch Microbiol* 2021; 203(5): 2043–57. doi: 10.1007/s00203-021-02183-z
5. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: Pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2021; 372: n436. doi: 10.1136/bmj.n436
6. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *BMJ* 2021; 97: 312–20. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138577.
7. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik Jr F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14(5): 601–21. doi: 10.1080/17512433.2021.1902303
8. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; 324(8): 782–93. doi: 10.1001/jama.2020.12839

9. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borruel Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia* 2021; 63(1): 56–73. doi: 10.1016/j.rx.2020.11.001
10. Mosquera-Sulbaran JA, Pedreañez A, Carrero Y, Callejas D. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Rev Med Virol* 2021; 31(6): e221. doi: 10.1002/rmv.2221
11. Pepys MB. C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target? *Eur Heart J* 2021; 42(223): 2280–3. doi: 10.1093/eurheartj/ehab169
12. Eljilany I, Elzouki AN. D-dimer, fibrinogen, and il-6 in covid-19 patients with suspected venous thromboembolism: A narrative review. *Vasc Health Risk Manag* 2020; 16: 455–62. doi: 10.2147/VHRM.S280962
13. Auditeau C, Khider L, Planquette B, Sanchez O, Smadja DM, Gendron N. D-dimer testing in clinical practice in the era of COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* 2022; 6(4): e12730. doi: 10.1002/rth2.12730
14. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2020; 13(11): 1265–75. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383
15. Para O, Caruso L, Pestelli G, Tangianu F, Carrara D, Maddaluni L, et al. Ferritin as prognostic marker in COVID-19: the FerVid study. *Postgrad Med* 2022; 134(1): 58–63. doi: 10.1080/00325481.2021.1990091
16. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun* 2022; 126: 102778. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778
17. Rathore SS, Oberoi S, Iqbal K, Bhattar K, Benítez-López GA, Nieto-Salazar MA, et al. Prognostic value of novel serum biomarkers, including C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio, in COVID-19 disease: A meta-analysis. *Rev Med Virol* 2022; e2390. doi: 10.1002/rmv.2390
18. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19(7): 475-95. doi: 10.1038/s41569-021-00665-7

19. Gao Y-D, Ding M, Dong X, Zhang J-J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* 2021; 76(29): 428–55. doi: 10.1111/all.14657
20. Karimi Shahri M, Niazkar HR, Rad F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces. *Int J Labor Hematol* 2021; 43(2): 160–8. doi: 10.1111/ijlh.13412
21. Palladino M. Complete blood count alterations in covid-19 patients: A narrative review. *Biochem Med (Zagreb)* 2021; 31(3): 030501. doi: 10.11613/BM.2021.030501.
22. Gao J, Zhong L, Wu M, Ji J, Liu Z, Wang C, et al. Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective case-control study. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1): 602. doi: 10.1186/s12879-021-06300-7
23. Piovani D, Tsantes AG, Bonovas S. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with COVID-19. *J Clin Med* 2022; 11(16): 4688. doi: 10.3390/jcm11164688
24. Dávila-Collado R, Jarquín-Durán O, Solís-Vallejo A, Nguyen MA, Espinoza JL. Elevated monocyte to lymphocyte ratio and increased mortality among patients with chronic kidney disease hospitalized for COVID-19. *J Pers Med* 2021; 11(3): 224. doi: 10.3390/jpm11030224
25. Liu G, Zhang S, Hu H, Liu TT, Huang J. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte–monocyte ratio in the prognosis of type 2 diabetics with COVID-19. *Scott Med J* 2020; 65(4): 154–60. doi: 10.1177/0036933020953516
26. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belg* 2022; 77(2): 268–72. doi: 10.1080/17843286.2020.1824749
27. Heer RS, Mandal AKJ, Kho J, Szawarski P, Csabi P, Grenshaw D, et al. Elevated procalcitonin concentrations in severe Covid-19 may not reflect bacterial co-infection. *Ann Clin Biochem* 2021; 58(5): 520–7. doi: 10.1177/00045632211022380.
28. Pink I, Raupach D, Fuge J, Vonberg RP, Hoeper MM, Welte T, et al. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection* 2021; 49(5): 935–43. doi: 10.1007/s15010-021-01615-8

29. Zhu X, Wang J, Du J, Chen S, Chen S, Li J, et al. Changes in Serum Liver Function for Patients with COVID-19: A 1-Year Follow-Up Study. *Infect Drug Resist* 2022; 15: 1857–70. doi: 10.2147/IDR.S356181
30. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021; 6(3): 107–8. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536.
31. Aroca-Martínez G, Avendaño-Echavez L, Garcia C, Ripoll D, Dianda D, Cadena-Bonfanti A, et al. Renal tubular dysfunction in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci* 2022; 1-5. doi: 10.1007/s11845-022-02993-0. Online ahead of print
32. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
33. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
34. WHO. Living guidance for clinical management of COVID-19. 23 November 2021: COVID-19: Clinical care. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
35. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239–42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
36. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie* 2020; 179: 85–100. doi: 10.1016/j.biochi.2020.09.018
37. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aus* 2020; 213(2): 54-56.e1 doi: 10.5694/mja2.50674
38. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respiratory Medicine* 2021; 176: 1062399. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106239

39. Zheng J, Miao J, Guo R, Guo J, Fan Z, Kong X, et al. Mechanism of COVID-19 Causing ARDS: Exploring the Possibility of Preventing and Treating SARS-CoV-2. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 931061. doi: 10.3389/fcimb.2022.931061
40. Stratton CW, Tang YW, Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J Med Virol* 2021; 93(3): 1320–42. <https://doi.org/10.1002/jmv.26610>
41. Battaglini D, Lopes-Pacheco M, Castro-Faria-Neto HC, Pelosi P, Rocco PRM. Laboratory Biomarkers for Diagnosis and Prognosis in COVID-19. *Front Immunol* 2022; 13: 857573. doi: 10.3389/fimmu.2022.857573
42. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med* 2022; 54: 46–57. doi: 10.1016/j.ajem.2022.01.028
43. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Front Pub Health* 2021; 9: 711616. doi: 10.3389/fpubh.2021.711616
44. Hajjar LA, Costa IBS da S, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann Intensive Care* 2021; 11(1): 36. doi: 10.1186/s13613-021-00820-w
45. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağ Gn Md Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. COVID—19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. 12.4.20222, Ankara. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf>
46. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46(5): 854–87. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
47. Barreto-Filho JA, Seabra-Garcez JD, Garcez FB, Moreira TS, Drager LF. Non-dyspnoegenic Acute Hypoxemic Respiratory Failure in COVID-19 Pneumonia. *J Appl Physiol* (1985) 2021; 130(3): 892-7. doi: 10.1152/jappphysiol.00522.20200
48. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, Wetterslev J, Lange T, Siegemund M, et al. Lower or Higher Oxygenation Targets for Acute Hypoxemic

- Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2021; 384(14): 1301–11. doi: 10.1056/NEJMoa2032510
49. Mølhave M, Agergaard J, Wejse C. Clinical Management of COVID-19 Patients – An Update. *Semin Nucl Med* 2022; 52(1): 4–10. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2021.06.004
 50. Boban M. Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. *Int J Clin Pract* 2021; 75(4): e13868. doi: 10.1111/ijcp.13868
 51. Zuazua-Gonzalez A, Collazo-Lorduy T, Coello-Casariago G, Collazo-Lorduy A, Leon-Soriano E, Torralba-Moron A, et al. Surgical Tracheostomies in COVID-19 Patients: Indications, Technique, and Results in a Second-Level Spanish Hospital. *OTO Open* 2020; 4(3): 2473974X20957636. doi: 10.1177/2473974X20957636
 52. Williams T, McGrath BA. Tracheostomy for COVID-19: evolving best practice. *Crit Care* 2021; 25(1): 316. doi: 10.1186/s13054-021-03674-7
 53. Robba C, Battaglini D, Ball L, Pelosi P, Rocco PRM. Ten things you need to know about intensive care unit management of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Expert Rev Respir Med* 2021; 15(10): 1293–302. doi: 10.1080/17476348.2021.1906226
 54. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(8): 851–62. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00096-5
 55. D'Silva DF, McCulloch TJ, Lim JS, Smith SS, Carayannis D. Extubation of patients with COVID-19. *Br J Anaesth* 2020; 125(1): 192–5. doi: 10.1016/j.bja.2020.03.016
 56. Guzzatti NG, Klein F, Oliveira JA, Rático GB, Cordeiro MF, Marmitt LP, et al. Predictive Factors of Extubation Failure in COVID-19 Mechanically Ventilated Patients. *J Intensive Care Med* 2022; 37(9): 1250–5. doi: 10.1177/08850666221093946
 57. Luo M, Mei Z, Wei L, Cao S, Su S, Wang Y. Precautions for weaning from invasive mechanical ventilation with critically ill COVID-19. *Heart Lung* 2020; 49(6): 869–71. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.07.005

58. Chen L, Zhang Y, Li Y, Song C, Lin F, Pan P. The Application of Awake-Prone Positioning Among Non-intubated Patients with COVID-19-Related ARDS: A Narrative Review. *Front Med* 2022; 9: 817689. doi: 10.3389/fmed.2022.817689
59. Ibarra G, Rivera A, Fernandez-Ibarburu B, Lorca-García C, Garcia-Ruano A. Prone position pressure sores in the COVID-19 pandemic: The Madrid experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2021; 74(9): 2141–8. doi: 10.1016/j.bjps.2020.12.057
60. Ling RR, Ramanathan K, Sim JLL, Wong SN, Chen Y, Amin F, et al. Evolving outcomes of extracorporeal membrane oxygenation during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2022; 26(1): 147. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04011-2>
61. Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J* 2021; 67(5): 485–95. doi: 10.1097/MAT.0000000000001422
62. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, Doi K, Endre ZH, Goldstein SL, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int* 2020; 98(2): 294–309. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.020
63. Ventura-Santana E, Ninan JR, Snyder CM, Okeke EB. Neutrophil Extracellular Traps, Sepsis and COVID-19 – A Tripod Stand. *Front Immunol* 2022; 13: 902206. doi: 10.3389/fimmu.2022.902206
64. Chen S, Gao Z, Hu L, Zuo Y, Fu Y, Wei M, et al. Association of Septic Shock with Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients in Wuhan, China. *Adv Virol* 2022; 2022: 3178283. doi: 10.1155/2022/3178283
65. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
66. Salomão R, Cunha FQ, Dal-Pizzol F. Editorial: Sepsis and COVID-19: Cross-Talk in Signaling Pathways and in Therapeutic Perspectives. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 917792. doi: 10.3389/fmed.2022.917792

67. Que Y, Hu C, Wan K, Hu P, Wang R, Luo J, et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: a major mechanism of morbidity and mortality. *Int Rev Immunol* 2022; 41(2): 217–30. doi: 10.1080/08830185.2021.1884248
68. Recovery Collab Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(8): 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
69. WHO Rapid Evidence App Covid-19 Therap (REACT) Work Gr. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J v., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; 324(13): 1330–41. doi: 10.1001/jama.2020.17023
70. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, la Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(2): 144. doi: 10.3390/medicina58020144
71. Abdoli A, Falahi S, Kenarkoohi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. *Clin Exp Med* 2021; 22(3): 327-46. doi: 10.1007/s10238-021-00751-7.
72. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(8): 1859–65. doi: 10.1111/jth.14929
73. Umeh C, Tuscher L, Ranchithan S, Watanabe K, Gupta R. Predictors of COVID-19 Mortality in Critically Ill ICU Patients: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Cureus* 2022; 14(1): e20952. doi: 10.7759/cureus.20952
74. Paul S. Ethics approval. 2020; 29: 695. Available from: www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200794/-/
75. Armstrong RA, Kane AD, Kursumovic E, Oglesby FC, Cook TM. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* 2021; 76(4): 537–48. doi: 10.1111/anae.15425
76. Karacan Gölen M, Yilmaz Okuyan D, İlban Ö, Tutar MS, Işık ŞM. The relationship of laboratory parameters and mortality of patients followed in

- intensive care units with COVID-19. *J Health Sci Med* 2022; 5(4): 1015–22. <https://doi.org/10.32322/jhsm.1106106>
77. Sungurtekin H, Ozgen C, Arslan U, Saracoglu KT, Yazar V, Sari A, et al. Characteristics and outcomes of 974 COVID-19 patients in intensive care units in Turkey. *Ann Saudi Med* 2021; 41(6): 318–26. doi: 10.5144/0256-4947.2021.318
 78. Begum H, Neto AS, Alliegro P, Broadley T, Trapani T, Campbell LT, et al. People in intensive care with COVID -19: demographic and clinical features during the first, second, and third pandemic waves in Australia. *Med J Aus* 2022; 10.5694/mja2.51590. doi: 10.5694/mja2.51590. Online ahead of print
 79. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, Solé-Violán J, et al. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 11: 100243. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100243
 80. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2021; 76(9): 1224–32. doi: 10.1111/anae.15532
 81. Alharthy A, Aletreby W, Faqihi F, Balhamar A, Alaklobi F, Alanezi K, et al. Clinical characteristics and predictors of 28-day mortality in 352 critically ill patients with COVID-19: A retrospective study. *J Epidemiol Glob Health* 2021; 11(1): 98–108. doi: 10.2991/jegh.k.200928.001
 82. Mutair A Al, Mutairi A Al, Zaidi ARZ, Salih S, Alhumaid S, Rabaan AA, et al. Clinical predictors of COVID-19 mortality among patients in intensive care units: A retrospective study. *Int J Gen Med* 2021; 14: 3719–28. doi: 10.2147/IJGM.S313757
 83. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT, et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 48(9): E799–804. doi: 10.1097/CCM.0000000000004457
 84. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al. Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(11): 1430–4. doi: 10.1164/rccm.202003-0736LE

85. Gu Y, Wang D, Chen C, Lu W, Liu H, Lv T, et al. PaO₂/FiO₂ and IL-6 are risk factors of mortality for intensive care COVID-19 patients. *Sci Rep* 2021; 11(1): 7334. doi: 10.1038/s41598-021-86676-3
86. Ayed M, Borahmah AA, Yazdani A, Sultan A, Mossad A, Rawdhan H. Assessment of Clinical Characteristics and Mortality-Associated Factors in COVID-19 Critical Cases in Kuwait. *Med Princ Pract* 2021; 30(2): 185–92. doi: 10.1159/000513047
87. Rahim F, Amin S, Noor M, Bahadur S, Gul H, Mahmood A, et al. Mortality of Patients with Severe COVID-19 in the Intensive Care Unit: An Observational Study from a Major COVID-19 Receiving Hospital. *Cureus* 2020; 12(10): e10906. doi: 10.7759/cureus.10906
88. Fayed M, Patel N, Angappan S, Nowak K, Vasconcelos Torres F, Penning DH, et al. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score and Mortality Prediction in Patients With Severe Respiratory Distress Secondary to COVID-19. *Cureus* 2022; 14(7): e26911. doi: 10.7759/cureus.26911
89. Ejaz T, Rehman F, Ahmed A, Akhlaq S, Saadia S, Aziz A, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome Patients Requiring Invasive Mechanical Ventilation in a Lower Middle-Income Country. *J Crit Care Med (Targu Mures)* 2022; 8(1): 23–32. doi: 10.2478/jccm-2021-0044
90. Asmarawati TP, Suryantoro SD, Rosyid AN, Marfiani E, Windradi C, Mahdi BA, et al. Predictive Value of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), and New Early Warning Signs (NEWS-2) Scores Estimate Mortality of COVID-19 Patients Requiring Intensive Care Unit (ICU). *Indian J Crit Care Med* 2022 (Summer); 26(4): 464–71. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24170
91. Beigmohammadi MT, Amoozadeh L, Rezaei Motlagh F, Rahimi M, Maghsoudloo M, Jafarnejad B, et al. Mortality Predictive Value of APACHE II and SOFA Scores in COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit. *Can Respir J* 2022; 2022: 5129314. doi: 10.1155/2022/5129314
92. Wang ZH, Shu C, Ran X, Xie CH, Zhang L. Critically Ill patients with coronavirus disease 2019 in a designated ICU: Clinical features and

- predictors for mortality. *Risk Manag Healthc Policy* 2020; 13: 833–45. doi: 10.2147/RMHP.S263095
93. Zanella A, Florio G, Antonelli M, Bellani G, Berselli A, Bove T, et al. Time course of risk factors associated with mortality of 1260 critically ill patients with COVID-19 admitted to 24 Italian intensive care units. *Intensive Care Med* 2021; 47(9): 995–1008. doi: 10.1007/s00134-021-06495-y
 94. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Apr 28;323(16):1574–81.
 95. Zhang P, Du W, Yang T, Zhao L, Xiong R, Li Y, et al. Lymphocyte subsets as a predictor of severity and prognosis in COVID-19 patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2021; 35. doi: 10.1177/20587384211048567
 96. The African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) Investigators Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study [Internet]. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00441-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00441-4)
 97. Guo Z, Wang X, Wang Y, Xing G, Liu S. “Obesity paradox” in acute respiratory distress syndrome: Asystematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11(9): e0163677. doi: 10.1371/journal.pone.0163677
 98. Nie W, Zhang Y, Jee SH, Jung KJ, Li B, Xiu Q. Obesity survival paradox in pneumonia: A meta-analysis. *BMC Med* 2014; 12(1): 61. doi: 10.1186/1741-7015-12-61
 99. King P, Mortensen EM, Bollinger M, Restrepo MI, Copeland LA, Pugh MJV, et al. Impact of obesity on outcomes for patients hospitalised with pneumonia. *Eur Resp J* 2013; 41(4): 929–34. doi: 10.1183/09031936.00185211
 100. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Lin MC, Jian WS, Hsu MH, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med* 2021. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.620044>
 101. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(26): 2534–43. doi: 10.1056/NEJMsa2011686

102. Ferrando-Vivas P, Doidge J, Thomas K, Gould DW, Mouncey P, Shankar-Hari M, et al. Prognostic Factors for 30-Day Mortality in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019: An Observational Cohort Study. *Crit Care Med* 2020; 49(1): 102–11. doi: 10.1097/CCM.00000000000004740
103. Machado-Alba JE, Valladales-Restrepo LF, Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Sánchez-Ramírez N, Usma-Valencia AF, et al. Factors associated with admission to the intensive care unit and mortality in patients with COVID-19, Colombia. *PLoS One* 2021; 16(November 19, 2021). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260169>
104. Pérez-García N, García-González J, Requena-Mullor M, Rodríguez-Maresca MÁ, Alarcón-Rodríguez R. Comparison of Analytical Values D-Dimer, Glucose, Ferritin and C-Reactive Protein of Symptomatic and Asymptomatic COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(9): 5354. doi: 10.3390/ijerph19095354
105. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med* 2020; 75: 107–8. doi: 10.1016/j.ejim.2020.03.014
106. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, Channon KM, Tan PS, Harrison DA, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: Cohort study including 8.3 million people. *Heart* 2020; 106(19): 1503–11. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317393
107. Reddy RK, WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93(2): 1045–56. doi: 10.1002/jmv.26389
108. Paul S, Tariq D, Khan M. Original Research Clinical Characteristics And Risk Factors for Mortality of Covid-19 Patients Admitted in ICU Introduction. *Eur J Mol Clin Med* 2022; 9.
109. Vanhomwegen C, Veliziotis I, Malinverni S, Konopnicki D, Dechamps P, Claus M, et al. Procalcitonin accurately predicts mortality but not bacterial infection in COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Ir J Med Sci* 2021; 190(4): 1649-5. Doi: 10.1007/s11845-020-02485-z
110. Rehatta NM, Chandra S, Sari D, Lestari MI, Senapathi TGA, Nurdin H, et al. Comorbidities and COVID-19 status influence the survival rate of geriatric patients in intensive care units: a prospective cohort study from the

Indonesian Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy. *BMC Geriatr* 2022; 22(1): 523. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03227-9>

111. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis* 2021; 72(9): E206–14. doi: 10.1093/cid/ciaa1012
112. Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *PLoS One* 2021; 16(10): E0258154. doi: 10.1371/journal.pone.0258154
113. Arya A, Li M, Aburjania N, Singh P, Royer T, Moss S, et al. COVID-19 in Solid Organ Transplantation: Disease Severity and Clinical Update. *Transplant Proc* 2021; 53(4): 1227–36. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.02.014
114. Trapani S, Masiero L, Puoti F, Rota MC, del Manso M, Lombardini L, et al. Incidence and outcome of SARS-CoV-2 infection on solid organ transplantation recipients: A nationwide population-based study. *Am J Transplant* 2021; 21(7): 2509–21. doi: 10.1111/ajt.16428
115. Gatti M, Rinaldi M, Bussini L, Bonazzetti C, Pascale R, Pasquini Z, et al. Clinical outcome in solid organ transplant recipients affected by COVID-19 compared to general population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(8): 1057-65. doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.039
116. Molnar MZ, Bhalla A, Azhar A, Tsujita M, Talwar M, Balaraman V, et al. Outcomes of critically ill solid organ transplant patients with COVID-19 in the United States. *Am J Transplant* 2020; 20(11): 3061–71. doi: 10.1111/ajt.16280
117. Facciola A, Micali C, Visalli G, Venanzi Rullo E, Russotto Y, Lagana P, et al. COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes and scientific evidence about vaccination. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; 26(7): 22610-26. doi: 10.26355/eurrev_202204_28499
118. Gonçalves BMM, Franco RPV, Rodrigues AS. Maternal mortality associated with COVID-19 in Brazil in 2020 and 2021: Comparison with non-pregnant

- women and men. *PLoS One* 2021; 16(12): e0261492. doi: 10.1371/journal.pone.0261492
119. Wang H, Li N, Sun C, Guo X, Su W, Song Q, et al. The association between pregnancy and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2022; 56: 188–95. doi: 10.1016/j.ajem.2022.03.060
 120. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
 121. Molina RL, Tsai TC, Dai D, Soto M, Rosenthal N, Orav EJ, et al. Comparison of Pregnancy and Birth Outcomes Before vs During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022; 5(8): e2226531. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.26531
 122. Fan Y, Chan KH, Hung IFN. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis of different vaccines at phase 3. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(9): 989. doi: 10.3390/vaccines9090989
 123. Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA, Ong G, Ngalamika O, Siddiqui F, et al. Vaccines to prevent COVID-19: A living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2022; 17(1): 0260733. doi: 10.1371/journal.pone.0260733.
 124. Mohammed I, Nauman A, Paul P, Ganesan S, Chen KH, Jalil SMS, et al. The efficacy and effectiveness of the COVID-19 vaccines in reducing infection, severity, hospitalization, and mortality: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2022; 18(1): 2027160. doi: 10.1080/21645515.2022.2027160.
 125. Mhawish H, Mady A, Alaklobi F, Aletreby W, Asad T, Alodat M, et al. Comparison of severity of immunized versus non-immunized COVID-19 patients admitted to ICU: A prospective observational study. *Ann Med Surg* 2021; 71: 102951. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102951
 126. Hilty MP, Keiser S, Wendel Garcia PD, Moser A, Schuepbach RA, Hilty MP, et al. mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination is associated with reduced ICU admission rate and disease severity in critically ill COVID-19 patients treated in Switzerland. *Intensive Care Med* 2022; 48(3): 3622-5. doi: 10.1007/s00134-021-06610-z

127. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, Sahni LC, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Critical Covid-19 in Adolescents. *N Engl J Med* 2022; 386(8): 713–23. doi: 10.1056/NEJMoA2117995
128. Suah JL, Husin M, Tok PSK, Tng BH, Thevananthan T, Low EV, et al. Waning COVID-19 Vaccine Effectiveness for BNT162b2 and CoronaVac in Malaysia: An Observational Study. *Int J Infect Dis* 2022; 119: 69–76. doi: 10.1016/j.ijid.2022.03.028
129. Toker I, Kılınç Toker A, Turunç Özdemir A, Çelik I, Bol O, Bülbül E. Vaccination status among patients with the need for emergency hospitalizations related to COVID-19. *Am J Emerg Med* 2022; 54: 102-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.01.067>
130. Ahlström B, Frithiof R, Hultström M, Larsson IM, Strandberg G, Lipcsey M. The swedish covid-19 intensive care cohort: Risk factors of ICU admission and ICU mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021; 65(4): 525–33. doi: 10.1111/aas.13781
131. Roomi S, Shah SO, Ullah W, Abedin SU, Butler K, Chiers K, et al. Declining Intensive Care Unit Mortality of COVID-19: A Multi-Center Study. *J Clin Med Res* 2021; 13(3): 184–90. doi: 10.14740/jocmr4452
132. Seid S, Adane H, Mekete G. Patterns of presentation, prevalence and associated factors of mortality in ICU among adult patients during the pandemic of COVID 19: A retrospective cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)* 2022; 77: 103618. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103618
133. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global impact of COVID-19 infection requiring admission to the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2021; 159(2): 54-36. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.014
134. Lim ZJ, Subramaniam A, Reddy MP, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(1): 54–66. doi: 10.1164/rccm.202006-2405OC
135. Fan E, del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An official American Thoracic Society/European Society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress

- syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1253–63. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST
136. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, Perez Y, Pavlov I, McNicholas B, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(12): 1387–95. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00356-8
 137. Pavlov I, He H, McNicholas B, Perez Y, Tavernier E, Trump MW, et al. Awake Prone Positioning in Non-Intubated Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19. *Respir Care* 2022; 67(1): 102–14.
 138. Wendel Garcia PD, Fumeaux T, Guerci P, Heuberger DM, Montomoli J, Roche-Campo F, et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine* 2020; 25: 100449. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100449
 139. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, Escudero-Sanchez R, Azzam Lopez A, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40(3): 495–502. doi: 10.1007/s10096-020-04142-w
 140. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020; 63(6): 528–34. doi: 10.1111/myc.13096
 141. Lai CC, Yu WL. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; 54(1): 46–53. doi: 10.1016/j.jmii.2020.09.004
 142. Ahmed S, Jafri L, Hoodbhoy Z, Siddiqui I. Prognostic value of serum procalcitonin in covid-19 patients: A systematic review. *Indian J Crit Care Med* 2021; 25(1): 77–84. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23706
 143. Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol* 2021; 50(2): 420–9. doi: 10.1093/ije/dyab012
 144. Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, Fernandes CS, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a

- predictor of mortality. *Braz J Infect Dis* 2021; 25(2): 101569. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101569
145. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2020; 8: 36. doi: 10.1186/s40560-020-00453-4
 146. Parthasarathi A, Padukudru S, Arunachal S, Basavaraj CK, Krishna MT, Ganguly K, et al. The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Risk Stratification and Prognostication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 2022; 10(8): 1233. doi: 10.3390/vaccines10081233
 147. Sarkar PG, Pant P, Kumar J, Kumar A. Does Neutrophil-to-lymphocyte Ratio at Admission Predict Severity and Mortality in COVID-19 Patients? A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Crit Care Med* 2022; 26(3): 361–75. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24135
 148. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021; 42: 60–9. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.006
 149. Ben Jemaa A, Salhi N, Ben Othmen M, Ben Ali H, Guissouma J, Ghadhoun H, et al. Evaluation of individual and combined NLR, LMR and CLR ratio for prognosis disease severity and outcomes in patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2022; 109: 108781. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108781
 150. Fors M, Ballaz S, Ramírez H, Mora FX, Pulgar-Sánchez M, Chamorro K, et al. Sex-Dependent Performance of the Neutrophil-to-Lymphocyte, Monocyte-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Mean Platelet Volume-to-Platelet Ratios in Discriminating COVID-19 Severity. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 822556. doi: 10.3389/fcvm.2022.822556
 151. Chaudhary N, Raju K, Kamarthi P. Profile of Platelet Parameters in Coronavirus Disease – Positive Cases — An Observational Study. *Biomedical Research and Therapy* 2021; 8(10): 4649–54.
 152. Milenkovic J, Djindjic B, Djordjevic B, Stojiljkovic V, Stojanovic D, Petrovic S, et al. Platelet-derived immuno-inflammatory indices show best performance in early prediction of COVID-19 progression. *J Clin Lab Anal* 2022; e24652. <https://doi.org/10.1002/jcla.24652>

153. Long X, Zhang T, Duan S. Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte and platelet-to-lymphocyte ratio among patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study. *Pak J Med Sci* 2022; 38(5): 1118–25. doi: 10.12669/pjms.38.5.5798
154. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. 14 July 2022; Covid-19: Clinical Care. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4>



Ek-2. Ek Tablolar

Ek-2. Tablo 1. ARDS BERLİN sınıflandırılması

Zamanlama	7 gün içinde gelişen ARDS
Akciğer grafisi	Efüzyon, kollabe akciğer veya akciğer nodülü ile açıklanamayan iki taraflı infiltrasyonlar
Ödem kaynağı	Solunum sıkıntısının kalp yetmezliği veya hipervolemiye bağlı olmadığı ekokardiyografi gibi objektif ölçütlerle gösterilmesi
Oksijenizasyon	
<i>Hafif</i>	$200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 + \text{PEEP veya CPAP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
<i>Orta</i>	$100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
<i>Ağır</i>	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

Ek-2. Tablo 2. Böbrek Hatalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Vakfı (KDIGO) sınıflandırılması

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1.5-1.9 kat ya da $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ($>26.5 \text{ } \mu\text{mol/L}$) artış	6-12 saattir $<0.5 \text{ ml/kg/saat}$
2	Bazal değerden 2.0-2.9 kat artış	≥ 12 saattir 0.5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin $>4.0 \text{ mg/dl}$ ($\geq 353.6 \text{ } \mu\text{mol/L}$) ya da RRT başlanması ya da <18 yaş hastalarda eGFR'de $<35 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ azalma	≥ 24 saattir $<0.3 \text{ ml/kg/saat}$ ya da ≥ 12 saattir anüri

Ek-2. Tablo 3. Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi (APACHE II) skoru

Puan	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	34-35.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama arter basıncı (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Kalp hızı (atım/dk)	≥180	140-179	10-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum hızı (/dk)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
FiO ₂ ≥0.5 ise alveoler arteriyel gradient	≥500	350-499	200-349		<200				
FiO ₂ <0.5 ise alveoler arteriyel gradient					>70	61-70		55-60	<5
Arteriyel pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Sodyum (mEq/L)	≥180	10-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potasyum (mEq/L)	≥7.7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum kreatinin (mg/dL)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hemotokrit (%)	≥60		50-59.9	46-.49.9	30-45.9		20-20.9		<20
Lökosit(/mm ³ x1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Nörolojik puan	15- Gerçek Glaskow Koma Skoru								
(A)- Akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 verinin puan toplamı)									
(B)-Yaş puanları <44= 0 puan 45-54= 2 puan 55-64= 3 puan 65-74= 5 puan ≥75= 6 puan	(C) Kronik sağlık durumu: geğmişte ciddi organ yetmezliği ve immunsupresyon varsa a) Opere edilmemiş veya acil opere edilmiş hastalar için 5 puan b) Elektif postoperatif hastalar için 2 puan						APACHE II skoru A()+B()+C())=		

Ek-2. Tablo 4. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (SOFA) Skorlaması

SOFA	0	1	2	3	4
Respiratuar: (PaO₂)	>400	301-400	201-300	101-200	≤100
Renal: Cr veya İdrar çıkışı	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3-4.9 veya <500 ml/gün	≥ 5 veya <200 ml/gün
Hepatik: Biluribin	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	≥12
Kardiovasküler	Yok	MAP <70mmHg	Dopamin /Dobutamin ≤5	Dopamin >5 Epinefrin ≤0.1 Norepinefrin ≤0.1	Dopamin >15 Epinefrin >0.1 Norepinefrin >0.1
Hematolojik: Trombosit sayısı (x10³/mm³)	>150	100-150	50-100	20-50	<20
Nörolojik: GKS skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6