



TC
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PANDEMİ HASTANESİNDEKİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE KABUL
EDİLEN HASTALAR ARASINDA ENTÜBE OLANLARLA
OLMAYANLARIN BAZAL DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUAR
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR EBRAR EREN EYNEL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2021



TC
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PANDEMİ HASTANESİNDEKİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE KABUL
EDİLEN HASTALAR ARASINDA ENTÜBE OLANLARLA
OLMAYANLARIN BAZAL DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUAR
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. EBRAR EREN EYNEL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR.ÖĞRETİM ÜYESİ FATMA YILMAZ AYDIN

DİYARBAKIR-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
KISALTMA DİZİNİ.....	viii
TABLO DİZİNİ	viii
ŞEKİL DİZİNİ	ix
GRAFİK DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koronavirüsler.....	3
2.2. SARS-COV-2.....	3
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Patofizyoloji	5
2.2.3. Klinik Bulgular	7
2.2.4. Laboratuvar Bulguları	10
2.2.5. Görüntüleme Bulguları.....	12
2.2.6. Tanı	13
2.2.7. Tedavi.....	14
3. MATERYAL VE METOD	21
3.1. Hasta Seçimi.....	21
3.2. Çalışma Planı	21
3.3. Etik Kurul Formu	21
3.4. İstatiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR-VERİLER.....	23
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKÇA.....	40

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten, başta sayın Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ ve Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Prof. Dr. Zülfükar YILMAZ, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğr. Üyesi Zuhat URAKÇI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep ORUÇ, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğr. Üyesi Emre AYDIN'a

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan ve değerli vaktini ayıran Dr. Öğr. Üyesi Fatma YILMAZ AYDIN'a sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim, en zor anlarda yanımda olan sevgili ve değerli eşim Eren EYNEL'e, bu çalışmanın her aşamasında sevgisini hissettiren minik oğlum Poyraz Ali EYNEL'e,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, daima arkamda olup beni destekleyen, ömrüm boyunca minnettar kalacağım; canım annem ve babama,

Dr. Ebrar EREN EYNEL

Diyarbakır-2021

ÖZET

Giriş ve Amaç: 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen ve dünya geneline yayılıp pandemiye neden olup büyük bir halk sağlığı sorunu oluşturan COVID-19, Dünya Sağlık Örgütü'nün 18 Haziran 2020 verilerine göre yaklaşık 8,2 milyon kişiyi etkilemiş ve yaklaşık 444 bin insanın ölümüne neden olmuştur. Solunum yetmezliğine, akut böbrek hasarına ve multi-organ yetmezliğine neden olarak ölümcül seyredabilmektedir. Bu nedenle COVID-19 tanılı hastalar için yoğun bakım ünitesi çok büyük bir önem teşkil etmektedir. Biz de yoğun bakıma yatan COVID-19 tanılı hastalardan entübe olan ve entübe olmayanların özelliklerinin karşılaştırmasını ve entübe edilmeyi etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi pandemi hastanesi yoğun bakımında 01.03.2020-10.11.2020 tarihleri arasında yatan COVID-19 tanılı hastaların bilgileri hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak alındı. Çalışmamıza >18 yaş üstü COVID-19 PCR+ olan tüm hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), rutin bakılan laboratuvar tetkikleri (tam kan, biyokimya, hormon, koagülasyon vb.) klinik takip verileri (nabız, solunum sayısı) ve fizik muayene bulguları değerlendirildi. Hastalar entübe olanlar ve olmayanlar diye iki gruba ayrıldı. Bakılan parametreler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 267'si (%58.9) erkek, 186'sı (%41.1) kadındı. Hastaların 228'i (%50.3) entübe olurken 225'i (%49.7) entübe olmadan takip edildi. Hastaların ortalama yaşı 64.56 ± 16.98 idi. Hastalardaki mortalite oranı entübe olanlarda %93, entübe olmayanlarda %3 idi. Hastaların bakılan parametrelerinden entübe olanlarda yaş, nabız, solunum sayısı, vücut ısısı, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, kreatinin, AST, kreatin kinaz (CK), CRP, sedimantasyon hızı, prokalsitonin, ferritin, d-dimer ve INR düzeyi anlamlı yüksek, lenfosit sayısı anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre vücut ısısı, CK, d-dimer düzeyi, INR, lökosit sayısı, lenfosit sayısının yanısıra özellikle hasta yaşı, solunum sayısı, nabız, nötrofil sayısı, AST, CRP, prokalsitonin ve ferritin düzeylerinin ciddi klinik gidişata sahip COVID-19 hastalarını hızlı bir şekilde tanımlayabilecek efektif birer parametre olarak kullanılabileceğini ve COVID-19 hastalarında zamanında uygun tedaviyi

planlamada, prognoz ve entübasyon ihtiyacını belirlemede önemli ve güvenilir bir gösterge olabileceği görülmüştür.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: COVID-19, Yoğun Bakım, entübasyon



ABSTRACT

Introduction: COVID-19, which was detected in Wuhan, China in December 2019 and caused a worldwide pandemic and caused a major public health problem, affected approximately 8.2 million people, according to the World Health Organization's 18 June 2020 data, and killed approximately 444 thousand people. It can be fatal by causing respiratory failure, acute kidney injury and multi-organ failure. For this reason, the intensive care unit is of great importance for patients with a diagnosis of COVID-19. We aimed to compare the characteristics of intubated and non-intubated patients admitted to the intensive care unit with a diagnosis of COVID-19 and to investigate the factors affecting intubation.

Material and Method: The information of patients with a diagnosis of COVID-19 hospitalized in the intensive care unit of the pandemic hospital of Dicle University Faculty of Medicine between 01.03.2020 and 10.11.2020 will be obtained retrospectively from the hospital information system. All patients with COVID-19 PCR+ over the age of >18 years will be included in our study. Demographic characteristics of the patients (age, gender), routine laboratory tests (whole blood, biochemistry, hormone, coagulation, etc.), clinical follow-up data (pulse, respiratory rate), physical examination findings will be evaluated. . Patients will be divided into two groups, those who are intubated and those who are not. The parameters examined will be evaluated between groups.

Results: Of the patients, 267 (58.9%) were male and 186 (41.1%) were female. While 228 (50.3%) of the patients were intubated, 225 (49.7%) were followed without intubating. The mean age of the patients was 64.56 ± 16.98 . The mortality rate in patients was 93% in intubated and 3% in non-intubated patients. Age, pulse, respiratory rate, body temperature, leukocyte count, neutrophil count, creatinine, AST, creatine kinase (CK), CRP, sedimentation rate, procalcitonin, ferritin, d-dimer and INR levels were significantly higher and lymphocyte count was found to be significantly low in intubated patients.

Conclusion: According to the results of our study, in addition to body temperature, CK, d-dimer level, INR, leukocyte count, lymphocyte count, especially patient age, respiratory rate, pulse, neutrophil count, AST, CRP, procalcitonin and ferritin levels

can be detected in COVID-19 patients with serious clinical course. It has been seen that it can be used as an effective parameter that can define the disease in a way that can be used as an effective parameter and can be an important and reliable indicator in planning the appropriate treatment, prognosis and intubation need in patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, Intensive Care, intubation



KISALTMA DİZİNİ

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

AKI: Akut Böbrek Hasarı

ARDS: Akut Repiratuvar Distress Sendrom

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CK: Kreatin Kinaz

CRP: Serum Reaktif Protein

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

HFNC: Yüksek Akımlı Nazal Oksijen

HT: Hipertansiyon

KAH: Kardiyovasküler Hastalık

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

NIPPV: Non İnvazif Mekank Ventilasyon

RT-PCR: Reverse Transkriptaz Polimeraz zincir reaksiyonu

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2

TC: Türkiye Cumhuriyeti

TRALI: Transfüzyon İlişkili Akciğer Hasarı

USA-FDA: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. COVID-19 ile enfekte olan hastaların başvuru belirti ve bulguları.....	9
Tablo 2. COVID-19 olan hastaların kabulüne ilişkin laboratuvar bulguları.....	11
Tablo 3. COVID-19 ile ilgili BT bulguları için önerilen raporlama dili.....	13
Tablo 4. Yatış endikasyonu olan COVID-19 olgularında tedavi önerileri	15
Tablo 5. Klinik çalışmalarda veya in-vitro çalışmalarda COVID-19 tedavisi için araştırılan antiviraller	16
Tablo 6. Hastalarda bakılan veriler	21
Tablo 7. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları.....	23
Tablo 8. Demografik veriler ve komorbid hastalıklar.....	23
Tablo 9. Fizik muayene bulguları	24
Tablo 10. Hemogram bulguları	24
Tablo 11. Biyokimyasal bulgular.....	25
Tablo 12. Mortalite bulguları	26
Tablo 13. ROC analizi bulguları	26

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Koronavirüs yapısı	3
Şekil 2. SARS-COV-2 şematik yapısı	4
Şekil 3. COVID-19 immunopatogenezi	7
Şekil 4. Hastalığın başlamasında sonra COVID-19 vakalarının zaman çizelgesi	8
Şekil 5. Farklı komrmitelerle ilişkili mortalite oranları	10



GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Yaş değişkeninin ROC analizi grafiği	27
Grafik 2. Solunum sayısı değişkeninin ROC analizi grafiği.....	27
Grafik 3. AST değişkeninin ROC analizi grafiği.....	28
Grafik 4. CK değişkeninin ROC analizi grafiği.....	28
Grafik 5. Sedimentasyon değişkeninin ROC analizi grafiği.....	29
Grafik 6. CRP değişkeninin ROC analizi grafiği.....	29
Grafik 7. Ferritin değişkeninin ROC analizi grafiği	30
Grafik 8. Prokalsitonin değişkeninin ROC analizi grafiği	30
Grafik 9. D-dimer değişkeninin ROC analizi grafiği.....	31
Grafik 10. Lökosit değişkeninin ROC analizi grafiği	31
Grafik 11. Nötrofil değişkeninin ROC analizi grafiği	32
Grafik 12. Lenfosit değişkeninin ROC analizi grafiği	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler, insan ve hayvanlarda hastalık meydana getirebilen önemli patojenlerdendir. 2019 aralık ayında Çin'de Wuhan şehrinde görülen pnömoni vakalarının nedeni olarak görülen yeni bir koronavirüs tespit edildi. Öncelikle Çin'de, sonrasında tüm dünyaya hızla görülmeye başlaması ile küresel çapta salgına sebep oldu. Hastalık, 2020 şubat ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 olarak belirlendi. COVID-19 sebebi olan virüs, ilk başlarda 2019-nCoV olarak adlandırılırken, sonraları Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-COV-2) olarak adlandırıldı (1).

DSÖ ekipleri tarafından yapılan çalışmaların sonucunda en iyi yaklaşım üzerinde karar kılınarak bir kılavuz oluşturuldu. Yeni bilgilerin ortaya çıkmasıyla kılavuz sürekli güncellenmekteydi. Ocak 2020'den beri DSÖ, COVID-19 hastalığıyla ilgili yüzün üzerinde döküman yayınladı. Dökümanların birçoğu, vakaların tespiti ve yapılacak test, hastalıklarının ciddiyetine bağlı olarak insanlara nasıl güvenli ve uygun bakımın sağlanacağına, temaslı kişilerin nasıl izlenip karantinaya alınacağına, enfekte bir hastadan başkalarına bulaşmanın nasıl önleneceğine ilişkin ayrıntılı teknik bir rehberdi. (2)

DSÖ tarafından COVID-19 salgını 30 Ocak 2020'de "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak isimlendirmiştir. Salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakasının görülmesi sonrası, virüsün yayılım hızı ve hastalığın şiddetli olması nedeniyle 11 Mart 2020 tarihine salgın 'pandemi' olarak tanımlamıştır (3). Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak 2020 tarihinde başlamış olup 22 Ocak 2020 tarihinde Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk kez toplanmıştır. Alınan önlemler sayesinde ilk COVID-19 vakası birçok ülke ve Avrupa'da görülmesinden sonra, 11 Mart 2020 tarihinde ülkemizde görüldü.

T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Heyeti, COVID-19 hastalığından korunma yöntemleri, hastalığın tanısı, tedavisi ve algoritmaları, temaslı izlemi ve takibi, sağlık çalışanlarının hastalara yaklaşımı ve koruyucu önlemlerin alınması gibi birçok konuyu bünyesinde barındıran ve belli aralıklarla sürekli güncellenen "COVID-19 (SARS-COV-2 Enfeksiyonu) Rehberi oluşturulmuştur (4). Yapılan çalışmalar

sonrası, hastanede yatırılarak tedavi altına alınan COVID-19 hastalarında kritik veya ölümcül hastalık riskinin yüksek olduğunu gösterilmiştir (5-7).

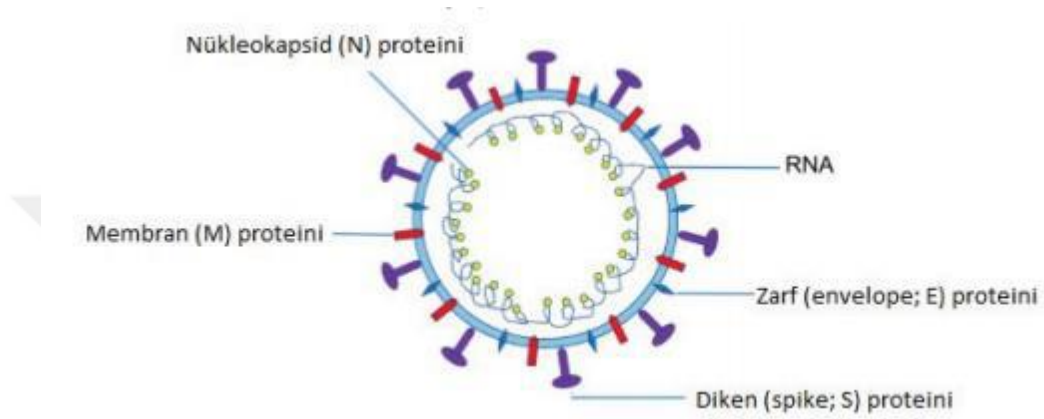
Epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerine bağlı olarak ciddi hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemek için çeşitli tahmin araçları önerilmiştir (8). Özellikle hasta yaşının ileri olması ve hastaların komorbid hastalıklara sahip olması hastalığın şiddetini ve mortaliteyi artırdığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (5,9). Ayrıca lenfopeni, trombositopeni, yüksek d-dimer seviyesi (>1 mcg/ml), yüksek İnterlökin 6 (IL-6), yüksek ferritin, yüksek troponin ve yüksek karaciğer enzimleri gibi laboratuvar parametrelerinin hastaların mortalite riskini artırdığına dair yapılan birçok çalışma bulunmaktadır (10,11).

Bu çalışmada, hastanemize başvurup COVID-19 pnömonisi ile hastanemiz yoğun bakımlarında tedavi altına alınan ve Reverse Transkriptaz Polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi ile tanısı kesinleştirilen hastalardan entübe olan ve entübe olmayanların özelliklerinin karşılaştırmasını ve entübe edilmeyi etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Koronavirus ailesi, nidovirusler sınıfından bulunan tek zincire sahip, pozitif sarmallı RNA viruslarındadır(12). Sferik şekilde bulunan koronavirüsler 80-120 nm çapında olup genetik yapısında göre dört gruba ayrılmaktadırlar. Alfakoronavirus, Betakoronavirus, Gammakoronavirus ve Deltakoronavirus(13).



Şekil 1:Koronavirus yapısı

Koronavirüs (COV) dört ana yapısal proteinden oluşur: Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteini. Koronavirüs türünün çoğu infeksiyöz bir virion oluşturabilmek için dört proteine de ihtiyaç duyarken bazı türlerde ise farklı yapıda proteinlere rastlanmaktadır. Virüs yapısındaki S Proteini: viral zarf üzerinde çıkıntılar şeklinde bulunup, reseptöre tutunma ve membran birleşmesi ile virüsün konak hücreye girişini sağlar. S proteini ACE-2 reseptörüne bağlanarak hücre ve virüs zarlarında birleşme olmasını sağlar ve konakçı böylece enfekte olmaktadır. M Proteini: N Proteini birlikte virüsün oluşum ve salınımlarında önemli proteinlerden olup viriyonun şekillenmesinden sorumludur. N Proteini: M Protein ile birlikte virüsün oluşum ve salınımlarından sorumludur. E Proteini: Viral parçaların bir araya getirilmesi, virüs salınımı ve patogeneizde rol alır (14-15).

2.2. SARS-COV-2

SARS-COV-2'nin hücreye girişinde kullandığı konak reseptörü, SARS-COV ile benzer şekilde anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2)'dir (16). SARS-COV-2,

spike proteininin reseptör bağlayıcı gen bölgesi aracılığıyla ACE2'ye bağlanır. Hücresel proteaz TMPRSS2 de SARS-COV-2 hücre girişi için önemli rol oynamaktadır (17).

Diğer virüslere benzer şekilde, SARS-COV-2 de zamanla mutasyona uğrayarak gelişim göstermiştir. SARS-COV-2 genomundaki çoğu mutasyonun viral fonksiyon üzerinde hiçbir rolü yoktur. Bazı varyantlar, popülasyonlar içinde hızlıca kendilerini göstermeleri, bulaşma hızları ve klinik etkilerine ilişkin veriler nedeniyle geniş çapta dikkat çekmiştir; bunlar endişe verici varyantlar olarak kabul edilir. DSÖ de bu tehlikeli varyantlar için Yunan alfabesindeki harflerden alfa, beta, delta ve gama gibi etiketler belirlemiştir (12). Bilindiği üzere ilk adı 2019-nCoV olan ve DSÖ tarafından adı SARS-COV-2 olarak güncellenen virüsün insanlarda oluşturduğu hastalığa da COVID-19 ismi verilmiştir (18).

COVID-19

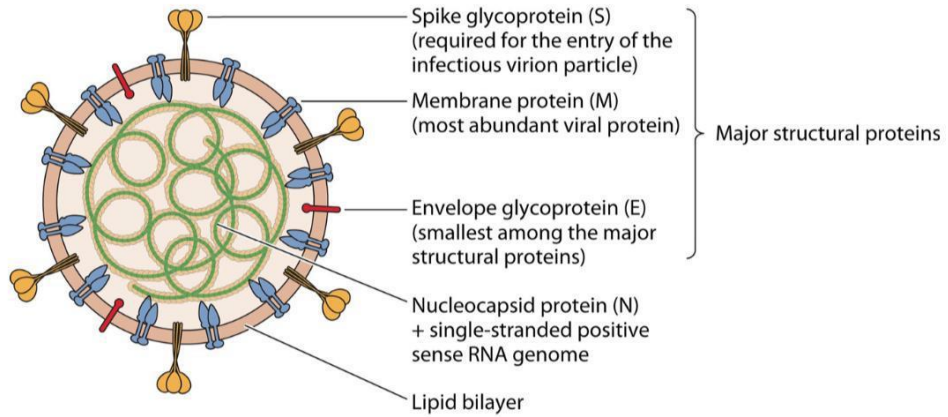


FIG 2 SARS-CoV-2 virus structure.

Şekil 2: SARS-COV-2 şematik yapısı (19)

2.2.1. Epidemiyoloji

İlk kez Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde 2019 Aralık ayında tespit edilen SARS-COV-2'nin yaptığı hastalık olan COVID-19 enfeksiyonu ve salgını, kısa sürede yüzden fazla ülkeye yayılım göstermesi üzerine 2020'nin mart ayında

COVID-19 hastalığı DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edildi (20). İlk vaka ele alınarak SARS-COV'a benzer şekilde SARS-COV-2'nde, yabani hayvanların satıldığı bir pazardan kaynaklandığı ortaya çıkmıştır. Kesin rezervuarı henüz bilinmese de çalışmalar büyük oranda yarasa kaynaklı olduğunu göstermiştir (21). Türkiye'de ilk vakaya 11 Mart 2020 tarihinde rastlandı. Türkiye'de laboratuvar teyitli ilk ölüm bildirimi ise 17 Mart 2020 tarihinde yapıldı (22).

SARS-COV-2'nin bulaşmasının başlıca yolu, doğrudan insandan insana solunum yoludur. Bulaşın, solunum partikülleri yoluyla yakın mesafeli temas neticesinde meydana geldiği düşünülmektedir. Enfekte bir hasta öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum salgılarından salınan virüs, başkası tarafından solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi halinde bulaşabilir. Bir kişi ellerini bu salgılara veya kontamine yüzeylere dokunur ve ardından gözlerine, burnuna veya ağızına temas ettirirse de bulaş oluşabilir; ancak kontamine yüzeylerin bulaşın ana yolu olduğu düşünülmemektedir (23).

Çin ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalardan edindiğimiz bilgilere dayanarak SARS-COV-2 enfeksiyonunun çocuklar dahil tüm yaş gruplarını etkileyebildiğini, erkeklerde belirgin fazla olmak üzere ciddi bir mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir (24-25). Çocuklarda enfeksiyon riskinin erişkinlerle aynı olmasına rağmen hastalık seyrinin hafif seyretmesi ve ölüm riskinin az olması, çocukların immün yanıtlarının hızlı ve güçlü olmasına aynı zamanda erişkinlerde gözlenen komorbiditelerin (Diabetes mellitus, Hipertansiyon, Koroner arter hastalığı, malignite v.b.) çocuklarda nadiren görülmesine bağlanmıştır (26).

26 Kasım 2021 tarihi itibarıyla dünya genelinde COVID-19'dan etkilenen hasta sayısı 259.502.031 olup 5.183.003 total ölüm sayısına ulaşılmıştır. Yapılan total aşı sayısı ise 7.702.859.718 doz sayısına ulaşmıştır. Türkiye'de ise hasta sayısı 8.750.000 olup 76.446 total ölüm sayısı vardır.

2.2.2. Patofizyoloji

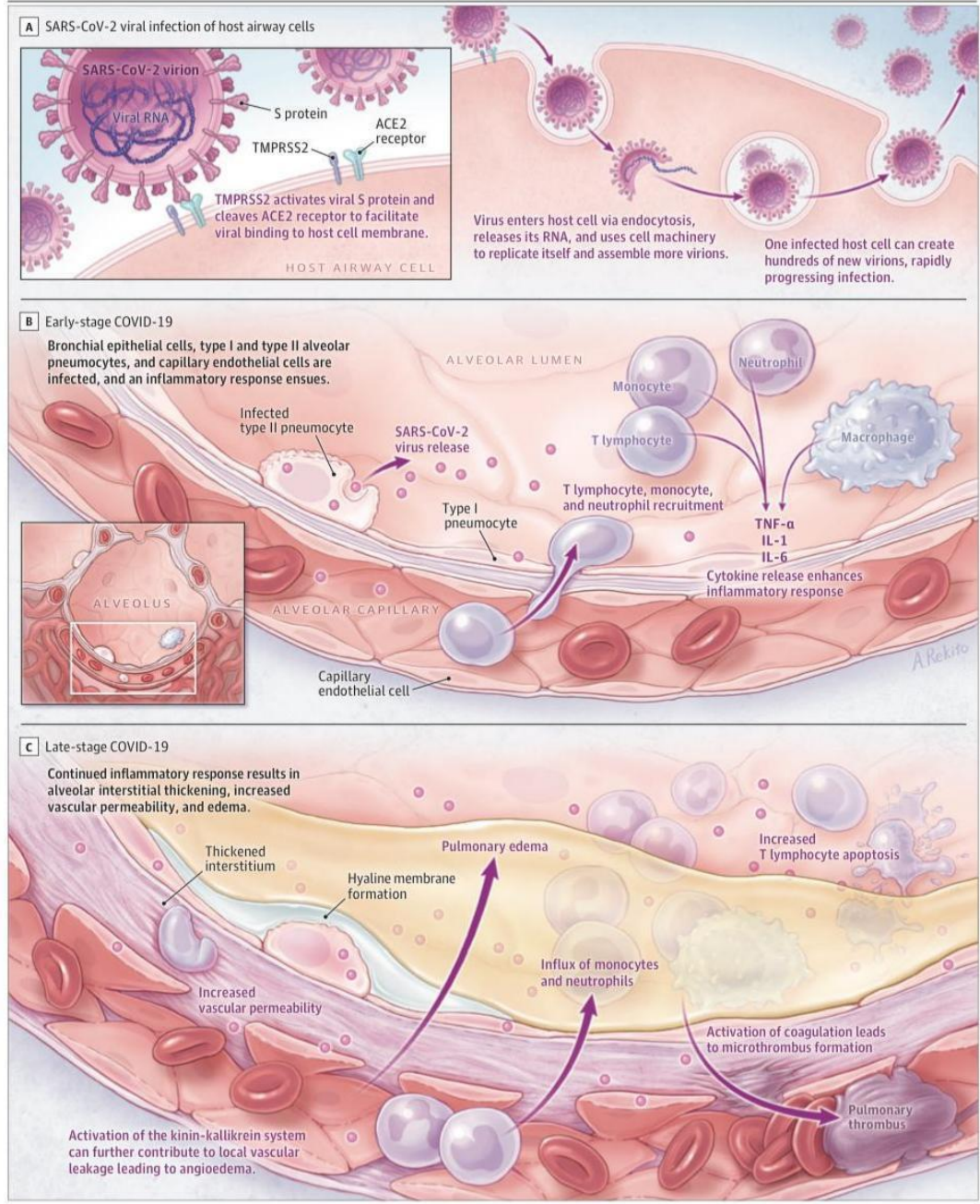
SARS-COV-2'nin hücrelere giriş şekli bilindiği üzere SARS-COV'a benzer şekilde angiotensin converting enzyme reseptörleri üzerinden olmaktadır. ACE-2 hücre yüzeyinde bulunan ve anjiyotensin-1'i anjiyotensin-2'ye çeviren karboksipeptidazdır (27). ACE-2 reseptörleri sadece akciğerde değil, böbrek, kalp,

karaciğer, ileum ve kolonda da eksprese olmaktadır ki bu yüzden bir diğer çalışma COVID-19 hastalarının %12'sinde myokardiyal fonksiyon kaybıyla seyreden kardiyovasküler hastalıklar, %7'sinde ise akut böbrek hasarı (AKI) ve gastrointestinal bulgularla seyreden klinik tablolar olduğunu belirtmiştir (28-29).

İmmün sistemde kontrolsüz CD8 sitotoksik T hücre, Naturel Killer hücresi ve makrofaj aktivasyonu ile sitolitik fonksiyonlarda bozulma, yetersiz mikroorganizma klirensi ve sitokin fırtınası sonucu çoklu organ fonksiyon bozukluğuna ve ölüme neden olmaktadır. Otopsi çalışmalarında, alveolar duvarın, endotelin yanı sıra hava boşluklarını infiltre eden yaygın mononükleer hücreler ve makrofajlar gösterilmiştir. İnterstisyel infiltrat ve ödem bilgisayarlı tomografide buzlu cam opasiteleri olarak görülmüştür. Alveolar boşlukları hyalin membran oluşumuyla dolduran pulmoner ödem, erken dönem akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile uyumlu görülmüştür.

Sonuç olarak, endotel bariyer bozulması, işlevsiz alveolar-kapiller oksijen iletimi ve bozulmuş oksijen difüzyon kapasitesi COVID-19'un karakteristik özellikleri olarak bildirilmiştir (30).

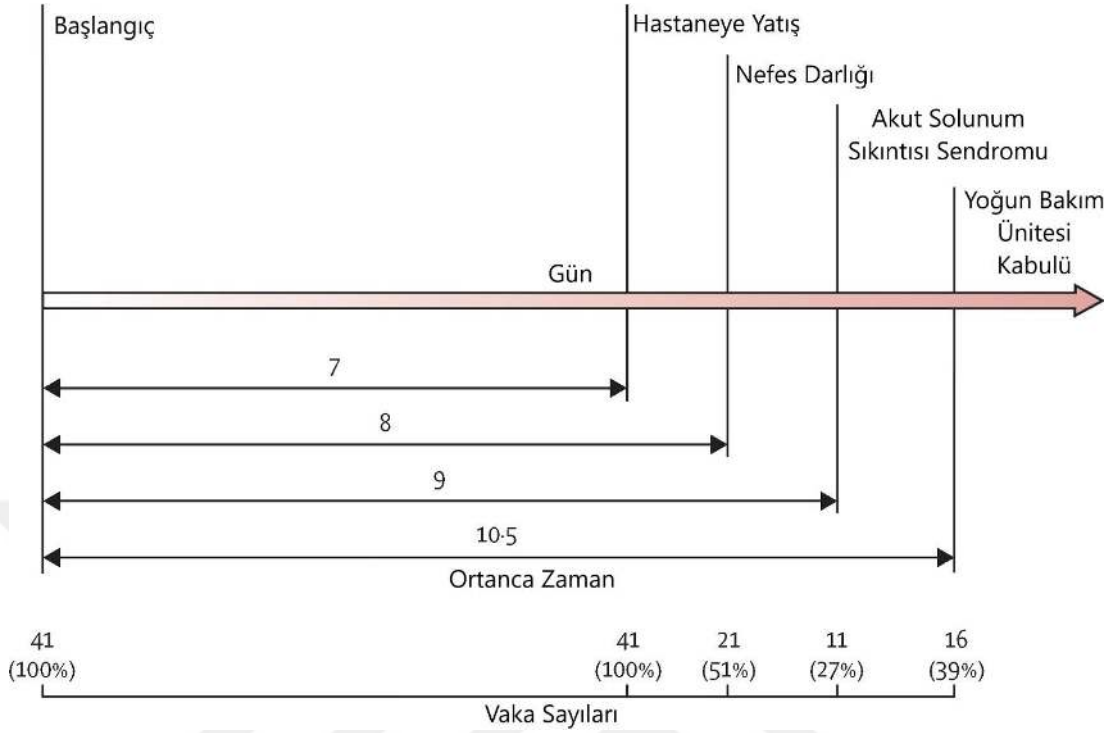
Çin'in Wuhan kentinden bir rapor, COVID-19'dan ölen 183 kişinin %71'inin yaygın intravasküler pıhtılaşma kriterlerini karşıladığını belirtmiştir. COVID-19'da pıhtılaşmanın şiddetli aktivasyonu ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi meydana gelmiştir (31).



Şekil 3: COVID-19 immunopatogenezi (32)

2.2.3. Klinik Bulgular

COVID-19 için kuluçka süresinin, semptomlara maruz kalmanın başlangıcından itibaren 4-5 günlük bir medyan süre ile 14 güne kadar uzadığı düşünülmektedir (33-34). Bir çalışma, semptomatik COVID-19'lu kişilerin %97.5'inin SARS-COV-2 virüsünü aldıktan sonraki 11,5 gün içinde belirti gösterdiğini bildirmiştir (35).



Şekil 4: Hastalığın başlamasından sonra COVID-19 vakalarının zaman çizelgesi (28)

Semptomatik COVID-19 hastaları arasında en sık öksürük, miyalji ve baş ağrısı bildirilmiştir. İshal, boğaz ağrısı ve koku veya tat anormallikleri gibi diğer özellikler de tanımlanmıştır (Tablo2). COVID-19'a bağlı en sık görülen ciddi bulgu pnömoni olup, ateş, öksürük, nefes darlığı ve göğüs görüntülemelerde bilateral infiltrasyonlarla karakterize olduğu bildirilmiştir (36, 37). Bazı klinik özellikler (özellikle koku veya tat bozuklukları), COVID-19'da diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın olsa da, COVID-19'a spesifik olmadığı; bununla birlikte, ilk semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra dispne gelişimi, COVID-19'u ön planda düşünmemiz gerektiği belirtilmiştir (38).

Belirti ve Bulgular	Hasta Sayısı (%)
Ateş	136 (98.6)
Halsizlik	96 (69.6)
Kuru öksürük	82 (59.4)
İştahsızlık	55 (39.9)
Yaygın kas ağrısı	48 (34.8)

Solunum sıkıntısı	43 (31.2)
Balgam çıkarma	37 (26.8)
Boğaz ağrısı	24 (17.4)
İshal	14 (10.1)
Mide bulantısı	14 (10.1)
Baş dönmesi	13 (9.4)
Baş ağrısı	9 (6.5)
Kusma	5 (3.6)
Karın Ağrısı	3 (2.2)

Tablo 1: COVID-19 ile Enfekte Olan Hastaların Başvuru Belirti ve Bulguları (37)

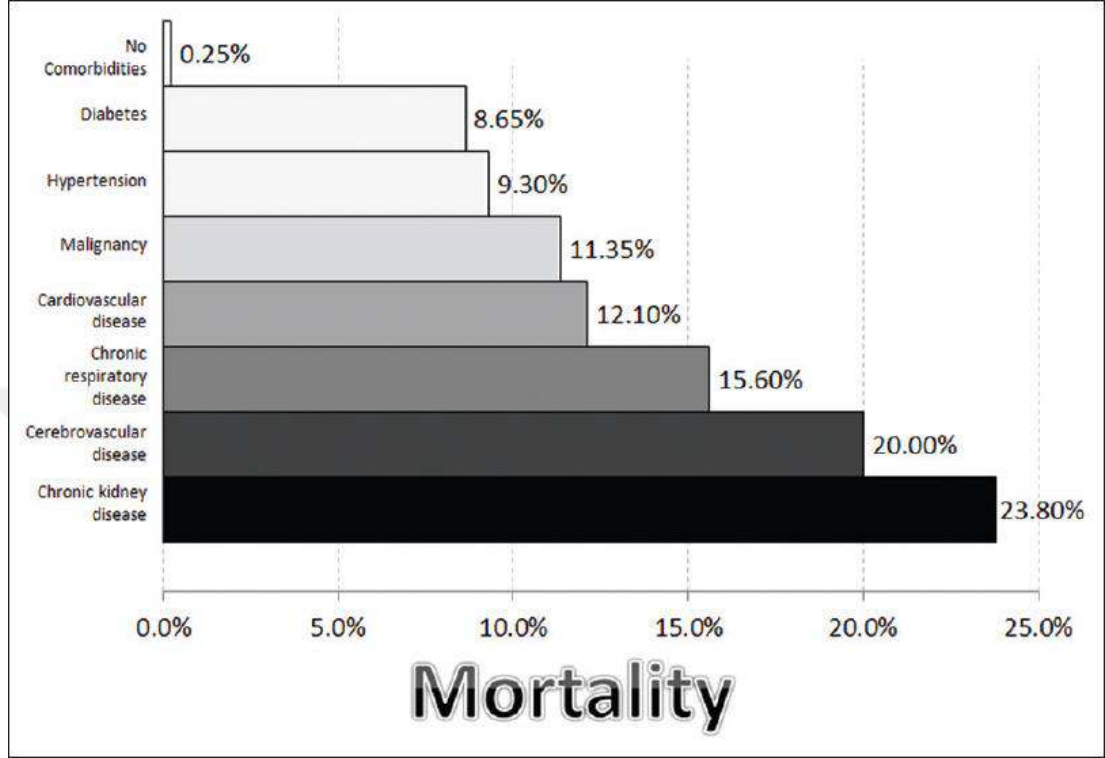
COVID-19'lu 44.000'den fazla kişiyi içeren Çin'in büyük bir kohort çalışması, hastalık şiddetinin hafif ile kritik arasında değişebileceğini gösterdi.

- Hafif ile orta (hafif semptomlardan hafif pnömoniye kadar): %81
- Şiddetli (dispne, hipoksi veya görüntülemeye %50'den fazla akciğer tutulumu): %14
- Kritik (solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ sistemi işlev bozukluğu): %5

Bu çalışmada, ölümlerin tamamı kritik hastalığı olanlarda gerçekleşmiş olup genel vaka ölüm oranı %2.3 idi. Kritik hastalığı olan hastaların ise vaka ölüm oranı %49 idi (36).

Yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastaların özellikleri arasında yaş >60, erkek cinsiyet, aktif sigara içiciliği veya geçmişte sigara öyküsü, kalp hastalığı, diabetes mellitus ve kronik akciğer hastalığı gibi komorbiditeler yer alır (39). Bu komorbid durumlara ilaveten, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), risklerine ilişkin spesifik verileri sınırlı olsada, immün yetmezlik durumları, ciddi obezite (vücut kitle indeksi ≥ 40) ve karaciğer hastalığını da ciddi/şiddetli COVID-19 için potansiyel risk faktörü olarak kabul etmektedir (40). İtalya'da COVID-19 ile ölen 355 hastanın incelendiği bir çalışmada, ortalama altta yatan hastalık sayısı 2,7 bulunmuş ve sadece 3 hastada altta yatan bir hastalığın olmadığı belirtilmiştir (41). Yoğun bakım ünitesine kabul edilenler arasında, hastaların hastaya özel faktör oranına bağlı olarak ölüm oranı <%14 ile >%66 arasında değişmektedir (42). Mortalite, öncelikle önceden var olan hastalıkları (malignite, siroz, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, diabet, böbrek yetmezliği,

immün yetmezlik, serebrovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar) olan orta yaşlı ve yaşlı hastalar arasında yüksek bulunmuştur (43)



Şekil 5: Farklı komorbiditelerle ilişkili mortalite oranları (43)

2.2.4. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 nedeni ile hastaneye yatanlar arasında en yaygın hematolojik anormallik, %83'e varan oranda lenfopenidir. Rodriguez ve ark. (44) tarafından yapılan sistematik bir incelemeye göre, laboratuvar parametrelerinde en yaygın değişiklikler albümin seviyesinin azalması (%75,8), artan C-reaktif protein (CRP) seviyeleri (%58,3), yüksek laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri (%57,0), ve lenfopenidir (%43,1). Koagülopati ile bağlantılı olarak, protrombin zamanlarının orta derecede uzaması (hastaların>%5'inde uzamış), hafif trombositopeni (hastaların yaklaşık % 30'unda mevcut) ve yükselmiş d-dimer değerleri (hastaların% 43-60'ında mevcut) yaygındır. Bununla birlikte bu laboratuvar özelliklerinin çoğu spesifik değildir ve pnömoni gelişen hastalarda yaygın görülür. Daha şiddetli laboratuvar anormallikleri, daha şiddetli enfeksiyonla ilişkilendirilmiştir (45).

Şiddetli hastalık riskiyle önemli ölçüde ilişkili laboratuvar anormallikleri arasında lenfopeni, yüksek troponin, yüksek kreatin fosfokinaz (CPK), yüksek kreatinin, yüksek laktat dehidrojenaz (LDH), yüksek d-dimer, uzamış uluslararası normalleştirilmiş protrombin zamanı oranı (PT / INR) ve artmış C-reaktif protein (CRP) bulunurken; prokalsitonin ve toplam lökosit sayısı genellikle normaldir (46). Yakın zamanda yayınlanan bir makalede, Çin'in Wuhan kentinde yapılan retrospektif kohort çalışmasında, ileri yaş, diyabet, hipertansiyon gibi komorbiditeler ve yüksek SOFA skorları ve d-dimer > 1 µg / L gibi laboratuvar bulgularının erken dönemde kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (10).

Laboratuvar Parametreleri	Median Değer (En düşük-En yüksek değer)	Hasta Sayısı	Normal Aralık
Lökosit Sayısı x 10 ⁹ /L	7.0 (5.2-9.5)	5680	3.8-10.5
Nötrofil Sayısı x 10 ⁹ /L	5.3 (3.7-7.7)	5645	1.8-7.4
Lenfosit Sayısı x 10 ⁹ /L	0.88 (0.6-1.2)	5645	1.0-3.3
Sodyum, mmol/L	136 (133-138)	5645	135-145
AST, U/L	46 (31-71)	5586	10-40
ALT, U/L	33 (21-55)	5587	10-45
Kreatin kinaz, U/L	171 (84-397)	2527	25-200
Venöz Laktat, mmol/L	1.5 (1.1-2.1)	2508	0.7-2.0
Brain natriüretik peptid, pg/mL	385.5 (106-1996.8)	1818	0-99
Prokalsitonin, ng/mL	0.2 (0.1-0.6)	4138	0.02-0.10
D-dimer, ng/mL	438 (262-872)	3169	0-229
Ferritin, ng/mL	798 (411-1515)	4344	15-400
C-reaktif protein, mg/L	13.0 (6.4-26.9)	4517	0.0-0.40
Laktat dehidrojenaz, U/L	404.0 (300-551.5)	4003	50-242

Tablo 2: COVID-19 olan hastaların kabulüne ilişkin laboratuvar bulguları.(24)

2.2.5. Görüntüleme Bulguları

Göğüs radyografileri erken dönemde ve hafif hastalıkta normal bulunabilir. Hong Kong'da yapılan COVID-19'lu 64 hastanın retrospektif bir çalışmasında, hastaların yüzde 20'sinde hastalık boyunca herhangi bir anda göğüs radyografisinde herhangi bir anormallik gözlenmedi. Sık karşılaşılan patolojik radyografi bulguları; bilateral, periferik ve alt akciğer loblarını etkileyen konsolidasyon ve buzlu cam dansiteleridir. Akciğer tutulumu, semptom başlangıcından 10 ila 12 gün sonra şiddetli bir pikle birlikte hastalık seyri boyunca artış göstermiştir (47).

Göğüs BT'sinin göğüs radyografisinden daha duyarlı olduğu anlaşılmıştır. COVID-19 hastalarında göğüs BT'si en yaygın olarak, viral pnömoni ile uyumlu, konsolidasyon olsun veya olmasın buzlu cam opasifikasyonu gösterilmiştir (Şekil 2) (60,61). 2700'den fazla COVID-19 hastasında göğüs BT bulgularını değerlendiren çalışmaların sistematik bir derlemesinde aşağıdaki anormallikler kaydedilmiştir (62):

- Buzlu cam opasiteleri -% 83
- Konsolidasyon ile birlikte buzlu cam opasiteleri - % 58
- Plevral kalınlaşma - %52
- İnterlobüler septal kalınlaşma - % 48
- Hava bronkogramları - % 46

COVID -19 PNOMONI GÖRÜNTÜLEME SINIFLAMASI	GEREKÇE	BT BULGULARI	RAPORLAMA DİLİ
Tipik görünüm	COVID-19 pnömonisi için daha yüksek özgüllükte yaygın olarak bildirilen görüntüleme özellikleri.	• Çevresel, iki taraflı, konsolidasyon içeren veya içermeyen buzlu cam veya görünür intralobüler çizgiler ("crazy-paving") • Konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz yuvarlak morfolojiye sahip multifokal buzlu cam veya intralobüler çizgiler ("crazy-paving")	"(COVID-19) pnömonisinin yaygın olarak bildirilen görüntüleme özellikleri mevcuttur. İlaç toksisitesi ve bağ dokusu hastalığı ile görülebileceği gibi influenza pnömonisi ve organize pnömoni gibi diğer süreçler benzer bir görüntüleme modeline neden

		• Ters halo işareti veya diğer organize pnömoni bulguları (hastalığın geç dönemi)	olabilir."
Belirsiz görünüm	COVID-19 pnömonisinin spesifik olmayan görüntüleme özellikleri.	Tipik özellikler taşımadan; • Multifokal, yaygın, perihiler veya tek taraflı buzlucam ya da konsolidasyonsuz ve belirli bir dağılımı olmayan non periferik yuvarlak olmayan buzlucam • periferik ve yuvarlak olmayan çok az sayıda buzlucam	"Görüntüleme özellikleri COVID-19 pnömonisinde görülebilir, ancak spesifik değildir ve çeşitli bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan süreçlerle ortaya çıkabilir."
Atipik görünüm	COVID-19 pnömonisinde nadir görülen veya bildirilmeyen görüntüleme özellikleri	• Buzlucam olmadan izole lobar veya segmental konsolidasyon • Ayrık küçük nodüller (santrilobüler, "tomurcuklu ağaç") • Akciğer kavitasyonu • Plevral efüzyon	"Görüntüleme özellikleri atipiktir veya COVID-19 pnömonisi için nadiren bildirilmiştir. Alternatif tanımlar düşünülmelidir."
Dışlanmış COVID-19	Pnömoni özelliği yok	Pnömoniyi düşündüren BT özelliği yok.	"Pnömoniyi gösteren BT bulgusu yok. (NOT: BT, COVID-19'un erken aşamalarında negatif olabilir.)"

Tablo 3: COVID-19 ile ilgili BT bulguları için önerilen raporlama dili

2.2.6. Tanı

COVID-19 için üst solunum yolundan SARS-COV-2 RNA'yı tespit etmek için en yaygın olarak kullanılan test, bir ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tanı testi olmuştur. Antijen testi kullanılan ilk test olabilir,

ancak antijen ile gösterilememesi testlerin duyarlılığının düşük olmasından dolayı tanıyı dışlamamaktadır. SARS-COV-2 için pozitif RT-PCR olması durumunda , COVID-19 tanısını doğrular ek teste gerek duyulmamıştır. Öte yandan RT-PCR, negatif olması tanıyı dışlamadığı COVID-19 şüphesi devam ediyorsa testin tekrarlanması gerektiği, genellikle ilk testten 24 ila 48 saat sonra tekrarlanması önerilmiştir. 24 saat içinde tekrar test yapılması önerilmemiştir (48).

Serolojik testler, kandaki SARS-COV-2'ye karşı gelişmiş antikorları tespit ederler. Serolojik testler ayrıca mevcut enfeksiyonu olan bazı hastaları tanımlayabilir (özellikle hastalık seyrinde geç başvuran hastalar). Ancak enfeksiyonun akut döneminde reaktif olma olasılığı daha düşüktür ve daha az faydalı olabilirler. Ortalama IgM ve IgA antikor saptama süresi 5 gündür. IgG antikorları semptom başladıktan sonra ortalama 14 günde tespit edilmektedir (49).

Altın standart tanı yöntemi olmasına karşın viral RNA'nın negatif bulunması RT-PCR COVID-19 hastalığını ekarte ettiremez. Çin'de COVID-19 hastalığının tanısında BT'nin duyarlılığının %97 oranında görüldüğü çalışmada PCR sonuçları negatif olan 413 hastanın 308'inde tipik BT bulguları izlenmiştir. PCR negatif olup BT uyumlu olan 15 hastanın ise tekrarlayan PCR testlerinin pozitifleştiği saptanmıştır (50).

2.2.7. Tedavi

COVID-19'un başladığı Aralık 2019'dan beri SARS-COV-2 için hala net bir tedavi konsensusu mevcut değildir. Bununla birlikte tüm dünyada çeşitli anti-viraller, immünsupresanlar, immünomodülatör ilaçlar denenmekte olup halen bu ilaçlar için çok fazla laboratuvar ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Ciddi COVID-19 hastalığının güçlü bir immün sistem reaksiyonu ile ilişkili olabileceği ve bu reaksiyon sonucu oluşan yanıtın farmakolojik olarak düzenlenmesinin ilgi çekici olduğu belirtilmektedir(51-52).

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Komplike olmayan* Olası/Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi		
Favipiravir ⁴ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
Hafif-Orta Seyirli Pnömonili** (Ağır Pnömoni Bulgusu Olmayanlar) Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Favipiravir ^{4,2} 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün
Ağır Pnömonili*** Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Favipiravir ^{4,2} 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-10 gün
Servis takibinde MAS geliştiği düşünülen hastanın tanınması ve tedavisi için ilgili bölüme bakınız.		

Tablo 4: Yatış Endikasyonu Olan COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri

İlaç Grubu	Etken Madde	Etki Mekanizması	Önerilen Doz
Viral RNA polimeraz / RNA sentezinin inhibitörleri	Remdesivir (GS-5734)	Adenosin nükleotid analogu, ön ilaç, RdRp inhibitörü	1.Gün: 200mg, IV 2.-5.Gün: 100 mg / gün, IV
	Favipiravir	Guanosin nükleotid analogu, ön ilaç, RdRp inhibitörü	1.Gün: 2X1600 mg, IV 2.-7.Gün: 2 x 600 mg / gün, IV
Viral protein sentezi inhibitörler	Lopinavir / ritonavir	Proteaz inhibitörü	1.-10.Gün (veya 14 Gün): 400 mg / 100 mg x 2 / gün, PO
Viral giriş inhibitörleri	Hidroksiklorokin	Virüs / hücre füzyonu için gerekli endozomal pH'ın artırılması ve	Gün 1-5: 2 x 200 mg / gün, oral olarak
	Klorokin	SARS-CoV (ACE-2)	Gün 1-5 (veya 10): 2 x 500 mg / gün,

		hücrel reseptörlerinin glikosilasyonuna müdahale edilmesi	ağızdan
İmmunomodülatörler	Nitazoksanit	Viral replikasyonda konakçı tarafından düzenlenen yollarla etkileşim, sitoplazmik RNA algılamasını ve tip I IFN yollarını güçlendirmek	
	Ivermektin	Importin 1 inhibisyonu yoluyla konakçı ve viral proteinlerin nükleer ithalatının inhibisyonu	

Tablo 5: Klinik çalışmalarda veya in vitro çalışmalarda COVID-19 tedavisi için araştırılan antiviraller (53).

2.2.7.1. Hidroksiklorokin / Klorokin

Antimalaryal bir ilaç olan hidroksiklorokin ile COVID-19 tedavisinde kullanılmaktadır. Klorokin/hidroksiklorokin endozomlar ve lizozomlar gibi, alt hücrel bölmelerde hapsolup asitlenmiş amfililik ilaçlar olarak bilinen bir ajan sınıfına aittir. Klorokinin antijenlerin endolizozomal işlenmesine olan müdahalesi, muhtemelen immünsupresan aktivitelerden sorumludur ve viral olarak enfekte olmuş hücrelerde benzer bir mekanizma ile viral endozom kaçışı ve replikasyonu bloke etmek için bir fırsat yaratır (54). 200’den fazla klorokin /hidroksiklorokin çalışması, bu ilacın, SARS-COV-2’nin viral girişini ve endositozunu in vitro inhibe eden ve in vivo faydalı immünomodülatör etkilere sahip olabileceğini göstermiştir ancak COVID-19 nedeni ile hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, elde edilen veriler net bir fayda göstermediği doğrultusundadır (55). Çin’de hafif ve

orta şiddette COVID-19 nedeniyle hastaneye kabul edilen 150 hastayı içeren bir klinik araştırma, standart bakım alan hastalarla karşılaştırıldığında SARS-COV-2'i üzerinde negatif bir etkisi bulunmadığını göstermiştir (56). Aynı zamanda QT uzaması gibi kardiyak yan etkilerin bulunması, zaten artmış kardiyak riski bulunan bu hasta popülasyonunda olumsuz etkilere neden olabilmektedir (57).

2.2.7.2. Favipravir

Nükleozid analogu olan Favipravir, İnfluenza tedavisi için onaylanmış bir guanin analogudur. Favipravir'in SARS-COV-2'ye karşı etkili olabileceği düşünülmüş ve pandemi sürecinin başından beri hastalarda kullanımına devam edilmiştir.. RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek, influenza, ebola, sarı humma, norovirus gibi RNA virüslerinin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanıldığı gibi, SARS-COV-2'ye karşı da etkili olabileceği düşünülmektedir (58). COVID-19 nedeniyle takip ve tedavi edilen hastaların radyolojik görüntülemelerinde de favipiravir alan grubun daha yüksek bir iyileşme oranı olduğunu gösterilmiştir(%91.43 e karşı %62)(59).

2.2.7.3. Lopinavir/Ritonavir

HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleridir. Disülfiram dâhil onaylı proteaz inhibitörleri, lopinavir ve ritonavirin SARS ve MERS'e karşı aktif olduğu bildirilmiştir (60). Lopinavir ve ritonavirin başlangıçta SARS ve MERS'in 3-kimotripsin benzeri proteazını inhibe ettiği varsayılmış ve randomize olmayan bir çalışmada SARS hastalarının klinik sonuçlarının iyileşmesiyle ilişkili olduğu görülmüştür (61). İn vitro viral replikasyonu bozan bu antiviral ajanların kullanımı, ciddi COVID-19 tanısı olan 199 hasta üzerine yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, standart bakım ile karşılaştırıldığında herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (62).

2.2.7.4. Remdesevir

RNA bağımlı RNA inhibitörlerinden olan remdesevir tedavide umut verici gibi görünmektedir (63). İn vitro ve hayvan modellerinde SARS-COV ve MERS-COV'a karşı güçlü inhibitör aktivite sergilediği görülmekte ve tedaviye

uygunluğunun dirençli mutasyonların gelişimi ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan 1063 yetişkinin çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmasının ilk ön sonuçları, 10 gün remdesivir alarak randomize edilen hastaların iyileşme süresinin, plasebo grubundaki hastalara göre daha kısa olduğunu göstermiştir (11'e karşı 15 gün). Alt grup analizi sonucunda ise bu faydanın yüksek akımlı nazal oksijen (HFNC), noninvaziv mekanik ventilasyon (NIPPV), invaziv mekanik ventilasyon ya da ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) ihtiyacı olan hastalardan ziyade, oksijen ihtiyacı olan hastalarda görüldüğü bulunmuştur (64). Primatlarda yapılan çalışmada remdesivirin, SARS-COV-2 ile enfeksiyondan sonra akciğer hasarını azalttığı görülmüş, insanlarda gözlemlenen ARDS'nin indüklenmesini azaltabileceği düşünülerek, dikkate değer bulunmaktadır (65). Remdesivir kullanım kılavuzları hızla gelişmektedir.

2.2.7.5. Kortikosteroidler

Viral pnömoni ve ARDS'de kortikosteroid kullanımı ile ilgili karışık sonuçlar mevcuttur. Bununla birlikte, randomize kontrollü olarak yapılmış olan COVID-19 Terapisinin Rastgele Değerlendirilmesi (RECOVERY) çalışmasında, COVID-19 tanılı 2104 hastaya, 10 güne süre ile günde 6 mg deksametazon verilmiş ve 4321 hasta normal bakım almış ve çalışmanın sonucunda deksametazon alan hastaların 28 günlük mortalitelerinin azaldığı bulunmuştur (% 21,6'ya karşı % 24,6; yaşa göre ayarlanmış oran oranı, 0,83, $P < 0.01$) ve en fazla fayda semptomları 7 günden fazla süredir devam eden ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda gözlenmiştir. Uzun vadeli mortalite verilerinin görülmeye devam ettiği ve kontrol grubu mortalitesinin bildirilen aralıkların üst ucunda olduğu konusundaki uyarılarla, bu bulgular şiddetli COVID-19'da glukokortikoidlerin terapötik etkisi olduğunu desteklemektedir (66). Bu çalışmalardan 7'sinden elde edilen verilerin yakın tarihli bir meta analizi, steroid tedavisi gören hastalarda daha düşük mortalite göstermiştir ve RECOVERY sonuçlarına olan güveni arttırmıştır (67).

2.2.7.6. : IL-6 Reseptör antagonistleri

Daha önce de anlatılmış olduğu gibi SARS-COV-2 ile enfekte hastalarda, sitokin fırtınası olarak adlandırılan hiperinflamatuar bir durum görülebilmektedir.

İnterferon gama, interlökin-1, interlökin-6 ve kompleman faktör 5a gibi anahtar inflamatuvar araçlara karşı yönlendirilen monoklonal antikorların tümü, SARS-COV-2 enfeksiyonunu takiben oluşan, organ hasarına neden olan aşırı enflamatuvar yanıtı önlemeyi hedefler (63). Bunlar içinde IL-6 inhibitörlerinden tocilizumab ve sarilumab en iyi bilinenler olup, bu antikorlarla ilgili devam eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır (68). Tocilizumab'ın tek doz veya en fazla 2 doz uygulanması nedeniyle, romatizmal hastalıklarda uzun süreli kullanımda görülen; bakteriyel, fungal enfeksiyon eğilimi, çene osteonekrozu gibi yan etkilerin görülmesi pek beklenmemektedir(69). IL-6 reseptör antagonistlerinin kullanımı kılavuzlara girmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan COVID-19 tedavi protokolünde, tocilizumab kullanımı, kritik hastalarda veya makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişenlerde, 8 mg/kg (maksimum 800 mg) intravenöz tek doz veya 400 mg ilk dozdan 12-24 saat sonra 200-400 mg ek doz uygulanması şeklindedir.

2.2.7.7. IL-1 Reseptör antagonistleri

IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra, tocilizumaba göre kısa yarılanma ömrü olması nedeni ile, bazı uzmanlar tarafından daha çok tercih edilmektedir (tocilizumab yarı ömrü 11-13 gün iken, anakinra yarı ömrü 4-6 saattir). İtalya'da yapılan, hiperinflamatuvar yanıt göstermiş olan hastaları içeren retrospektif kohort çalışmasında, anakinra standart ve yüksek doz olarak verilmiş ve yüksek doz verilen hasta grubunda sağ kalım ve mekanik ventilatörden ayrı geçen gün sayısı daha fazla bulunmuştur (70).

2.2.7.8. Konvelasan plazma

Konvelesan plazma, pasif bir bağışıklık elde etmek için, iyileşmiş hastalardan plazmanın transfüze edilmesidir. SARS-COV-2 salgınında da klinik iyileşmeye yardımcı olması umulmaktadır (71). Çin' de kontrol grubu bulunmayan 5 kritik hastadan yayınlanan vaka serisinde, 5 donörden elde edilen 400 ml plazma 5 hastaya transfüze edilmiş. Tedaviden sonra hastaların inflamasyon parametrelerinde azalma görülmüş (72). 10 ağır COVID-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışmada ise, konvelesan plazma antiviral ve destek tedavilerine ek olarak verilmiş ve 3 gün içinde klinik semptom ve laboratuvar parametrelerinde belirgin düzelme gözlenmiş (73). 23

Ağustos 2020’de USA FDA (Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi) COVID-19 tedavisinde onaylı plazma tedavisi için acil kullanım izni yayınlamıştır. Konvelesan plazma transfüzyonu, kan ürünü transfüzyonu riskleri (enfeksiyöz riskler, alerjik reaksiyonlar), transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) gibi risklerin yanında, enfeksiyonun antikora bağlı şiddetlenmesi gibi pek çok risk taşıdığından, dikkatli ve tedbirli olmayı gerektiren tedavi yöntemleridir (74).



3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

01.03.2020-10.11.2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Pandemi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde COVID-19 tanısı ile yatan 18 yaş üstü 453 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.2. Çalışma Planı

Çalışmamız retrospektif olup hasta bilgileri, hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sisteminden (Probel) tarandı. Elde edilecek veriler ile yoğun bakıma yatan COVID-19 tanılı hastalardan entübe olan ve entübe olmayanların özelliklerinin karşılaştırmasını ve entübe edilmeye sebep olan faktörleri araştırmayı amaçladık.

Hastaya ait kişisel bilgiler, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, radyolojik görüntülemeler ve hastaların prognozları incelendi.

Yaş ve cinsiyet
Nabız, ateş, solunum sayısı, şuur durumu
Hemogram
Biyokimyasal parametreler (kreatinin, ALT, AST, CK)
Ferritin, INR, d-dimer
Sedim, CRP, prokalsitonin
Kronik hastalıkları (HT, DM, KAH)
Mortalite

Tablo 1. Hastalarda bakılan veriler

3.3. Etik Kurul Formu

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.11.2021 tarihli 520 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma sahip iki grup karşılaştırmalarında Bağımsız Örneklem t testi, normal dağılıma sahip olmayan iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik veriler arasındaki farklılığın incelenmesinde Pearson Chi-Square testi uygulanmıştır. Cut-off değeri hesaplaması amacıyla ROC analizi yapıldı. Bu testlerde p (olasılık) değerinin 0.05' ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR-VERİLER

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Pandemi Hastanesi Yoğun Bakımında yatan ve COVID-19 tanısı alan 453 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların 267'si (%58,9) erkek, 186'sı (%41,1) kadındı. Ortalama yaş $64,56 \pm 16,98$ idi.

Erkek hasta sayısı	267 (%58,9)
Kadın hasta sayısı	186(%41,1)
Hastaların yaş ortalaması	$64,56 \pm 16,98$

Tablo 2. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Çalışmaya dahil edilen hastaların 228'i (%50.3) entübe olurken 225 (49.7) hasta entube olmadan takip edilmişti. Entübe olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında; demografik özellikler ve komorbid hastalıklar açısından cinsiyet, hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalık (KVH) ve diabetes mellitus (DM) hastalığının olması gruplar arasında istatistiksel bir fark yaratmaz iken ($p>0.05$) yaş entübe olan grupta anlamlı daha yüksek bulundu($p<0.01$).

		Toplam (n:453)	Entübe olan (n:228)	Entübe olmayan (n:225)	P
Yaş	Ort	$64,56 \pm 16,98$	$69,31 \pm 14,01$	$59,75 \pm 18,35$	<0.001
	Min-Mak	18-109	18-109	18-96	
Cinsiyet	Erkek	267 (%58,9)	136(%50.9)	131(%49.1)	0.758
	Kadın	186 (%41,1)	92(%49.5)	94(50.5)	
Hipertansiyon	Var	193(%42.6)	107(%55.49)	86(%44.6)	0.061
	Yok	260(%57.4)	121(%46.5)	139(%53.5)	
Kardiyovasküler hastalık	Var	62(%13.7)	36(%58.1)	26(41.9)	0.190
	Yok	391(%86.3)	192(%49.1)	199(%50.9)	
Diyabetes Mellitus	Var	110(%24.3)	59(%53.6)	51(%46.4)	0.426
	Yok	343(%75.7)	169(%49.3)	174(%50.7)	

Tablo 8. Demografik veriler ve komorbid hastalıklar

Hastaların yapılan fizik muayene bulguları ile ilişkili bulgular tablo 9'daki gibi elde edilmiştir.

		Toplam (n:453)	Entübe olan (n:228)	Entübe olmayan (n:225)	p
Nabız	Ort	91.66±17.19	94.99±17.46	88.29±16.27	<0.001
	Min-max	52-200	52-160	56-200	
Solunum sayısı	Ort	25.54±7.11	27.91±7.36	23.14±5.97	<0.001
	Min-max	13-50	13-50	14-46	
Vücut ısısı	Ort	37.04±0.91	37.14±0.91	36.95±0.88	0.001
	Min-max	35.5-39.8	35.6-39.7	35.5-39.8	
Şuur durumu	açık	299	114(%38.1)	185(%61.9)	<0.001
	etkilenmiş	154	114(%74)	40(%26)	

Tablo 9. Fizik muayene bulguları

Hastalarımızın hastaneye başvuru sırasında yapılan fizik muayene bulgularında entübe olan hastalar ve olmayan hastalar arasında nabız, solunum sayısı, şuur durumu ($p<0.001$) ve vücut ısısı ($p=0.001$) bulguları açısından anlamlı fark bulunmuştur.

Hastaların ilk başvuru sırasında ölçülen ve COVID-19 hastalığı ile ilişkisi olduğu düşünülen laboratuvar değerlerinin sonuçları tablo 10-11'deki gibi elde edilmiştir.

		Toplam (n:453)	Entübe olan (n:228)	Entübe olmayan (n:225)	p
Lökosit ($10^9/L$)	Ort	9697.4±5833	10815±6906	8564±4215	0.001
	Min-max	10-49000	10-49000	210-22000	
Nötrofil ($10^9/L$)	Ort	8079.1±5202	9145±6010	6998±3958	<0.001
	Min-max	0-34900	0-34900	30-20000	
Lenfosit ($10^9/L$)	Ort	1071.6±2029	1040.7±654	1102.1±2788	0.001
	Min-max	0-30600	100-6000	0-30600	
Trombosit ($10^9/L$)	Ort	229.8±115.8	219.8±103.7	240.1±126.4	0.198
	Min-max	9-1105	12-740	9-1105	
Hemoglobin (gr/dl)	Ort	12.27±2.32	12.07±2.41	12.46±2.22	0.075
	Min-max	6.7-17.4	6.7-17.4	6.9-17.4	

Tablo 10. Hemogram bulguları

		Toplam (n:453)	Entübe olan (n:228)	Entübe olmayan (n:225)	p
Kreatinin (mg/dl)	Ort	1,21±1.27	1.33±1.27	1.08	<0.001
	Min-max	0.16-10.18	0.16-8.1	0.18-10.18	
ALT (u/l)	Ort	44.10±125.6	56.4±173.8	31.62±30.3	0.442
	Min-max	1-2181	2-2181	1-213	
AST (u/l)	Ort	72.06±307.9	97.96±429.9	45.81	<0.001
	Min-max	5-6281	10-6281	5-612	
CK (u/l)	Ort	366.37±1539.7	404.2±1753.9	328.1±1289.7	0.036
	Min-max	6-25674	8-25674	6-18262	
CRP (mg/dl)	Ort	10.9±9.27	12.84±10.76	9.07±6.99	<0.001
	Min-max	0.1-95	0.3±95	0.1-39	
Sedim (mm/saat)	Ort	43.32±24.9	46.9±25.17	39.68	<0.001
	Min-max	2-140	2-105	2-140	
Prokalsitonin (ng/ml)	Ort	1.66±6.99	2.34±8.72	0.97±4.53	<0.001
	Min-max	0-90	0-90	0-45	
Ferritin (ng/ml)	Ort	909±1348	1052±1468	754±1201	<0.001
	Min-max	12-12511	12-12511	13-10212	
D-dimer (mg/l)	Ort	5.06±14.52	6.3±16.65	3.8±11.9	0.003
	Min-max	0.13-100	0.13-100	0.19-100	
Fibrinojen (mg/dl)	Ort	505.5±185	516.5±192	494±178	0.15
	Min-max	68-900	68-900	95-900	
INR	Ort	1.2±0.51	1.25±0.59	1.15±0.42	<0.001
	Min-max	0.4-7.7	0.4-7.7	0.9-6.3	

Tablo 11. Biyokimyasal bulgular

Hastaların ilk başvuru sırasında bakılan hemogram değerlerinden entübe olan ve olmayan hastalar arasında lökosit, lenfosit ($p=0.001$) ve nötrofil ($p<0.001$) değerleri arasında anlamlı fark bulunurken, trombosit ($p=0.198$) ve hemoglobin ($p=0.075$) değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Entübe olan grupta olmayan gruba göre lökosit ve nötrofil sayısı daha yüksekken, lenfosit sayısı daha düşüktü.

Hastanın ilk başvuru sırasında bakılan biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde entübe olan grupta kreatinin, AST, CRP, sedimentasyon, prokalsitonin, ferritin, INR ($p<0.001$), CK ($p=0.036$) ve d-dimer ($p=0.003$) değerleri

entübe olmayan gruba göre anlamlı daha yüksek bulundu. ALT ($p=0.442$) ve fibrinojen ($p=0.15$) değerlerinde ise anlamlı fark yoktu.

Hastaların yapılan takipler sırasında entübe olanlarla olmayanlar arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Entübe olan 228 hastanın 212'si ex olurken, entübe olmayan 225 hastanın sadece 7'si ex oldu.

Entübe olan ve olmayan hastalar arasındaki mortalite bulguları tablo 12'deki gibidir.

		Toplam 453	Entübe olan (n:228)	Entübe olmayan (n:225)	p
Mortalite	Var	219	212	7	<0.001
	Yok	234	16	218	

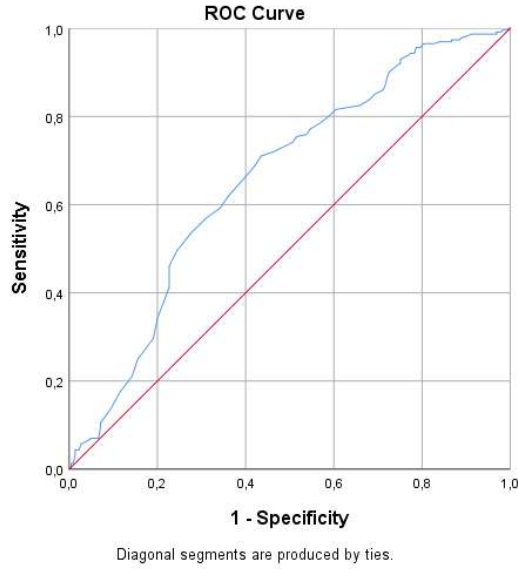
Tablo 12. Mortalite bulguları

Tek değişkenli istatistiksel analiz neticesinde anlamlı çıkan laboratuvar parametrelerinin tahmin değerlerinin belirlenmesi açısından yapılan ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi sonuçları Tablo:12 'daki gibidir.

Değişken	Sensitivite%	Spesivite%	%95 güven aralığı		AUC	Cut-off	p
Yaş	61.8	64	0.608	0.708	0.658	68.5	<0.001
Solunum sayısı (dk)	61.4	67.1	0.650	0.746	0.698	24.5	<0.001
AST (u/l)	54.8	56	0.545	0.649	0.597	38.5	<0.001
CK(u/l)	54.8	54.7	0.504	0.610	0.557	104.5	0.036
Sedim(mm/saat)	55.7	56	0.539	0.643	0.591	40.5	0.001
CRP(mg/dl)	57.9	58.7	0.559	0.662	0.611	9.95	<0.001
Ferritin(ng/ml)	57.5	58.2	0.556	0.660	0.608	531	<0.001
Prokalsitonin(ng/ml)	64	62.7	0.621	0.720	0.670	0.185	<0.001
D-dimer(mg/l)	57.5	54.7	0.529	0.634	0.582	1.185	0.003
Lökosit($10^9/L$)	56.6	56	0.539	0.643	0.591	8650	0.001
Nötrofil($10^9/L$)	56.6	56.4	0.547	0.651	0.599	7105	<0.001
Lenfosit($10^9/L$)	56.1	55.6	0.542	0.646	0.549	835	0.001

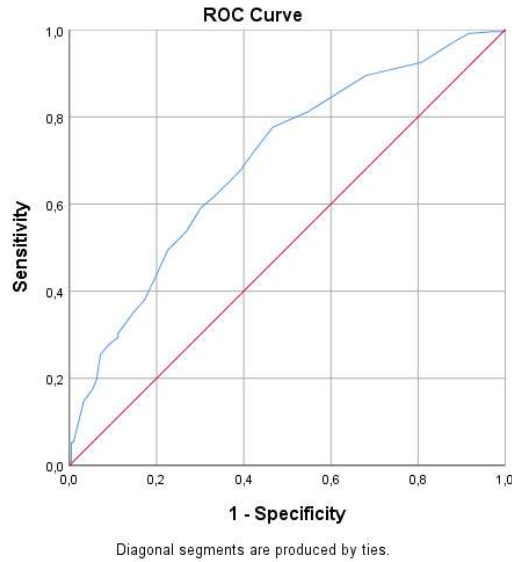
Tablo 13. ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi sonuçlar

ROC analizine göre hasta yaşının tahmin değerine bakıldığında cut off değeri 68,5 bulundu. Bu incelemeye göre yaşı 68,5 üzeri hastalarda entübasyon riskinin arttığı görüldü. ($p<0.001$, $AUC=0.658$).



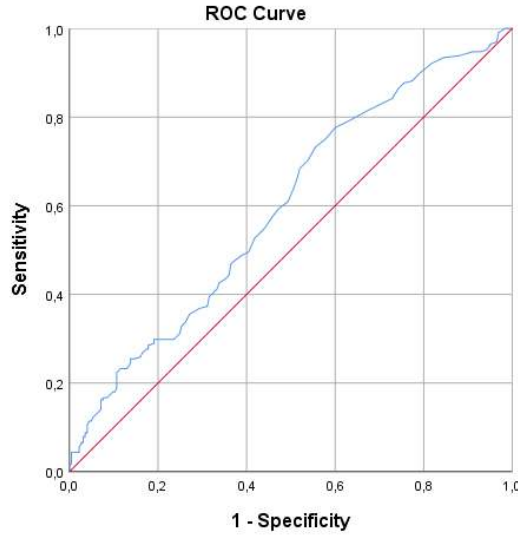
Grafik-1: Yaş değişkeninin ROC analizi grafiği

Solunum sayısı parametresinin tahmin değeri için ROC analizine bakıldığında cut off değeri 24,5/dakika bulundu. Bu incelemeye göre solunum sayısı 24,5/dakika üzeri hastalarda entübasyon riskinin arttığı görüldü ($p<0.001$, $AUC=0.698$).



Grafik-2: Solunum sayısı değişkeninin ROC analizi grafiği

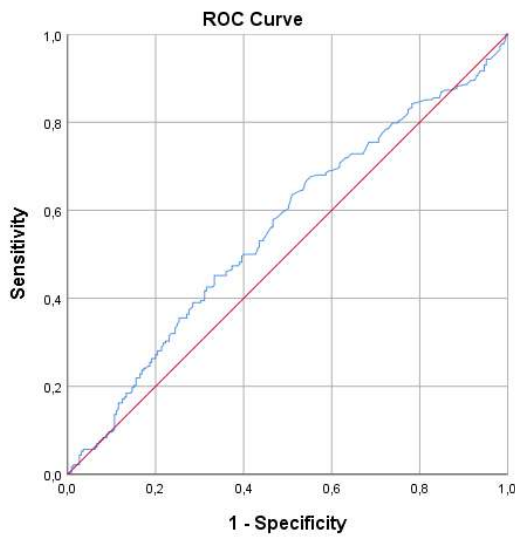
AST parametresinin tahmin değeri için ROC analizine bakıldığında cut off değeri 38.5 u/l bulundu. Bu incelemeye göre AST 38.5 u/l üzeri hastalarda entübasyon riskinin arttığı görüldü ($p < 0.001$, AUC=0.597).



Diagonal segments are produced by ties.

Grafik-3: AST değişkeninin ROC analizi grafiği

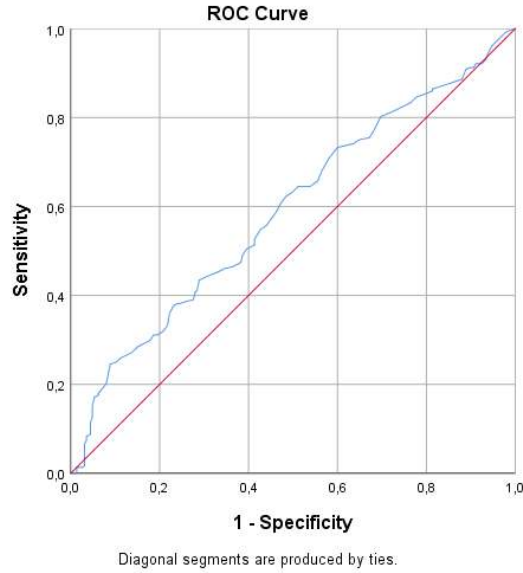
CK parametresinin tahmin değeri için ROC analizine bakıldığında cut off değeri 104.5 u/l bulundu. Bu incelemeye göre CK 104.5 u/l üzeri hastalarda entübasyon riskinin arttığı görüldü ($p = 0.036$, AUC=0.557).



Diagonal segments are produced by ties.

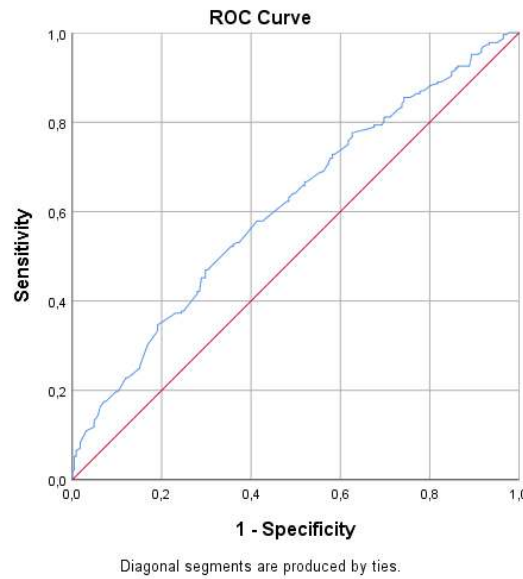
Grafik-4: CK değişkeninin ROC analizi grafiği

Sedimentasyon parametresinin tahmin değeri için ROC analizine bakıldığında cut off değeri 40.5 mm/saat bulundu. Bu incelemeye göre sedimentasyon 40.5 mm/saat üzeri hastalarda entübasyon riskinin arttığı görüldü ($p=0.001$, $AUC=0.591$).



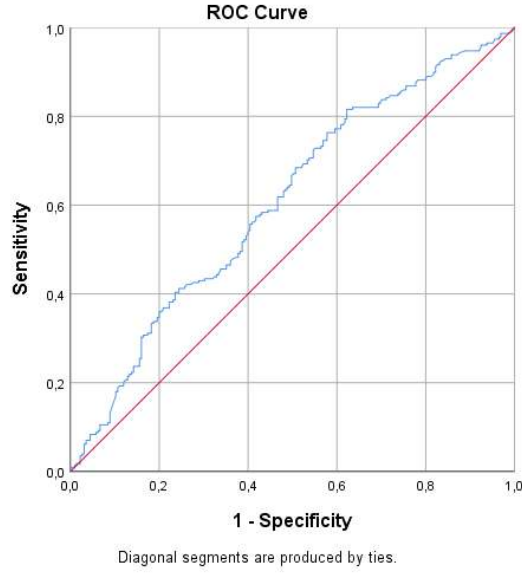
Grafik-5: Sedimentasyon değişkeninin ROC analizi grafiği

CRP parametresinin tahmin değeri için ROC analizine bakıldığında cut off değeri 9.95 mg/dl bulundu. Bu incelemeye göre CRP 9.95 mg/dl üzeri hastalarda entübasyon riskinin arttığı görüldü ($p<0.001$, $AUC=0.611$).



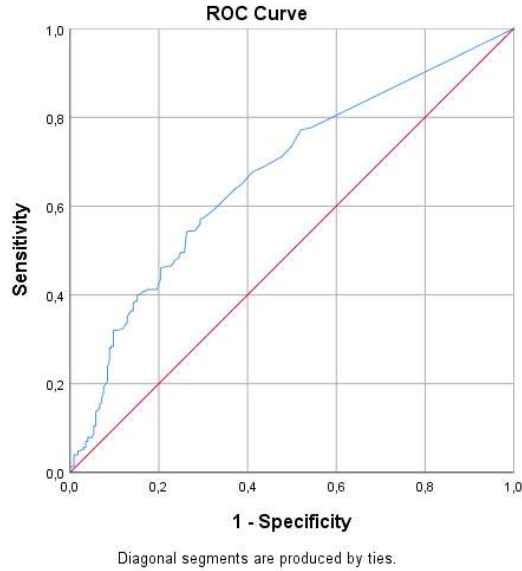
Grafik-6: CRP değişkeninin ROC analizi grafiği

Ferritin parametresinin tahmin değeri için ROC analizine bakıldığında cut off değeri 531 bulundu. Bu incelemeye göre ferritin 531 ng/ml üzeri hastalarda entübasyon riskinin arttığı görüldü ($p<0.001$, $AUC=0.608$).



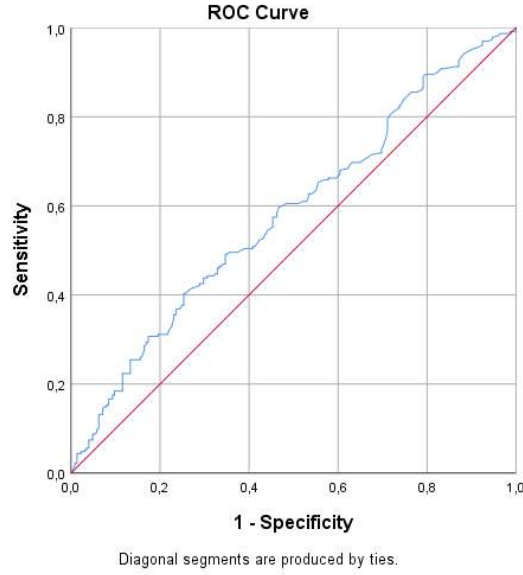
Grafik-7: Ferritin değişkeninin ROC analizi grafiği

Prokalsitonin parametresinin tahmin değeri için ROC analizine bakıldığında cut off değeri 0.185 bulundu. Bu incelemeye göre prokalsitonin 0.185 ng/ml üzeri hastalarda entübasyon riskinin arttığı görüldü ($p<0.001$, $AUC=0.670$).



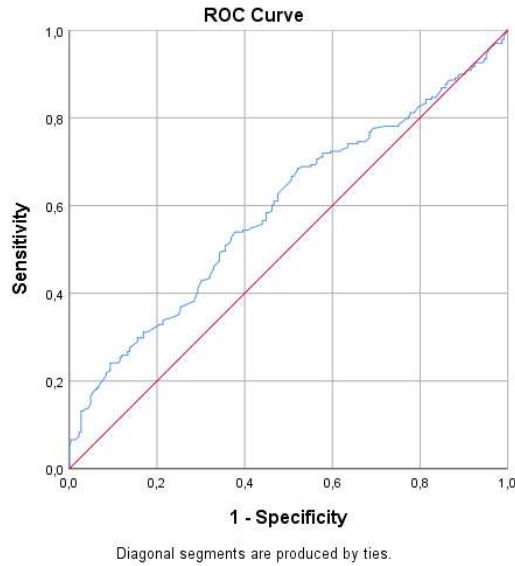
Grafik-8: Prokalsitonin değişkeninin ROC analizi grafiği

D-dimer parametresinin tahmin değeri için ROC analizine bakıldığında cut off değeri 1.185 mg/l bulundu. Bu incelemeye göre d-dimer 1.185 mg/l üzeri hastalarda entübasyon riskinin arttığı görüldü ($p=0.003$, $AUC=0.582$).



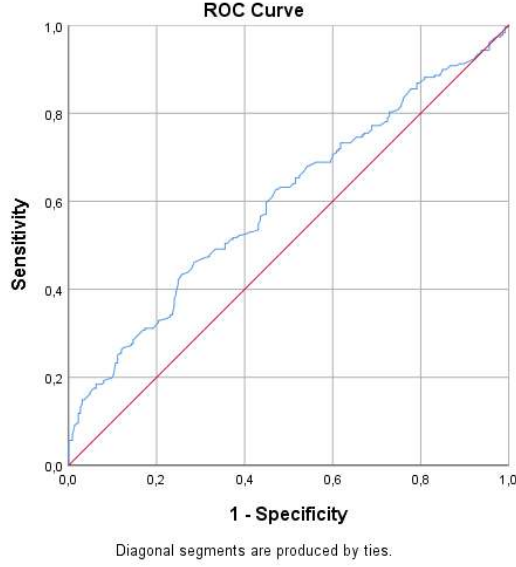
Grafik-9: D-dimer değişkeninin ROC analizi grafiği

Lökosit parametresinin tahmin değeri için ROC analizine bakıldığında cut off değeri 8650 $10^9/L$ bulundu. Bu incelemeye göre lökosit 8650 $10^9/L$ üzeri hastalarda entübasyon riskinin arttığı görüldü ($p=0.001$, $AUC=0.591$).



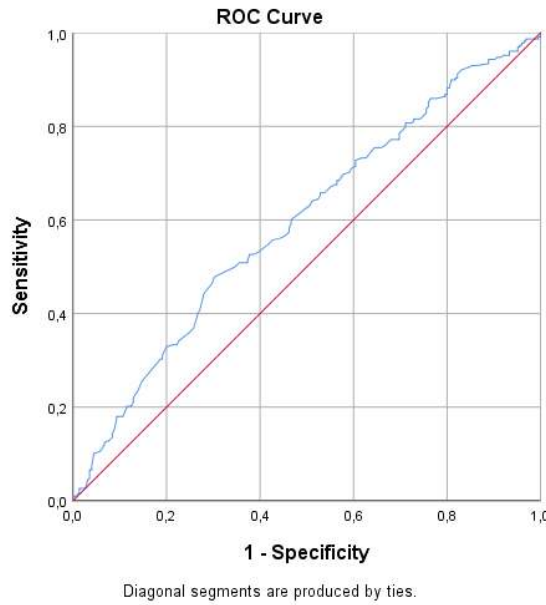
Grafik-10: Lökosit değişkeninin ROC analizi grafiği

Nötrofil parametresinin tahmin değeri için ROC analizine bakıldığında cut off değeri $7105 \text{ } 10^9/\text{L}$ bulundu. Bu incelemeye göre nötrofil $7105 \text{ } 10^9/\text{L}$ üzeri hastalarda entübasyon riskinin arttığı görüldü ($p<0.001$, $\text{AUC}=0.599$).



Grafik-11: Nötrofil değişkeninin ROC analizi grafiği

Lenfosit parametresinin tahmin değeri için ROC analizine bakıldığında cut off değeri $835 \text{ } 10^9/\text{L}$ bulundu. Bu incelemeye göre lenfosit $835 \text{ } 10^9/\text{L}$ altı hastalarda entübasyon riskinin arttığı görüldü ($p=0.001$, $\text{AUC}=0.549$).



Grafik-12: Lenfosit değişkeninin ROC analizi grafiği

5. TARTIŞMA

Tüm dünyada aşı ve aşılama çalışmaları devam eden COVID-19 hastalığının halen kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan hastalarda ölüm oranları %4 ile %70 arasında değişmektedir. Özellikle entübe edilen hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (75-76). Bu nedenle morbidite ve mortalitenin öngörülebilmesi için güvenilir ve hızlı biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Tedavi yaklaşımı seçiminde uygun ve zamanında karar alınması ancak bu öngörü sayesinde mümkün olacaktır. Bu nedenle çalışmamızda; yoğun bakımda takip edilen, kesinleşmiş COVID-19 tanısı bulunan hastalarının acil servise ilk başvuru anındaki laboratuvar parametreleri ve hastalık skorlarının entübasyon ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Birçok hastalık grubunun klinik gidişatının hasta cinsiyeti, yaş, komorbid hastalık gibi demografik özelliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu ilişki COVID-19 hastalığında da araştırılmıştır. Liu H. ve ark. yapmış olduğu 10,948 COVID-19 hastasının verilerinin incelendiği bir meta-analizde, cinsiyetle klinik olarak ciddi hastalık arasında bir ilişki gösterilememiştir (77). Biz de çalışmamızda cinsiyet ile entübasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. COVID-19 hastalarında cinsiyet ve entübasyon ilişkisi açısından elde ettiğimiz veriler, yapılan metaanaliz ile benzer olup entübasyon ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yaş ile entübasyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Cohen JF.ve ark. tarafından 13 Avrupa ülkesinden toplam 31,864 COVID-19 ile ilişkili ölümün incelendiği bir meta-analizde ise <40, 40-69 ve ≥ 70 yaşındaki kişilerin ölüm oranları sırasıyla %0,1, %12,8 ve %84,8 olarak bulunmuştur (78). Yanez ve ark. tarafından 16 ülkeden alınan verilerin incelendiği bir çalışmada, 65 yaş ve üzerindeki kişilerin, genç bireylere kıyasla daha yüksek COVID-19 ölüm oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (79). Entübe edilen hastalardaki mortalite oranı göz önüne alındığında yaş ile korele bir şekilde entübasyon oranının arttığı ve sonuçta mortalitenin arttığı görülmektedir. Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak entübe olan gruptaki hastaların ortalama yaşını, entübe olmayan gruptakilere göre (72/64) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulduk. Ayrıca ROC analizine göre cut-off değerinin (68,5) üzerindeki değerlerin entübasyon ile ilişkili olduğu sonucuna vardık ($p < 0.001$,

AUC=0.658). Bu durumun, ileri yaş hasta grubunda komorbid hastalıkların sıklığının artması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda komorbid hastalıkların COVID-19 hastalarındaki sıklığı ve klinik kötüleşmeye etkisi değerlendirildi. Hastalarımızın %42,6'sında hipertansiyon tanısı, %24,2'sinde DM tanısı, %13,6'sında KVH tanısı mevcuttu. Komorbiditelerin mortaliteyle ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Tadic ve ark. nın yaptığı bir derlemede COVID-19 tanılı hastalar incelenmiş, hipertansiyon ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(80). Fakat 14 farklı çalışmanın ele alındığı bir başka derlemede ise, hipertansiyon ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmüştür (81). Biz ise çalışmamızda hipertansiyon tanısı olan hastalarla olmayan hastalar arasında entübasyon açısından anlamlı bir fark tespit etmedik. Ayrıca DM ve entübasyon arasında ilişki de saptamadık. DM ve entübasyon arasındaki ilişkiyle ilgili bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Fakat DM ve mortalite ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Wang ve ark.'larının çalışmalarında DM ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmüştür (82). Benzer şekilde 14 çalışmanın ele alındığı bir araştırmada da DM ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmüştür (81).

KVH ile entübasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. KVH ve entübasyon arasındaki ilişkiyle ilgili çalışma daha önceden yapılmamış olup kardiyovasküler hastalık ve mortalite ilişkisi ile ilgili 26.542 COVID-19 tanılı hastanın incelendiği bir metaanalizde kardiyovasküler hastalıkların mortaliteyi anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür (83). Aynı şekilde 4659 COVID-19 tanılı hastanın incelendiği bir araştırmada da KVH ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (81).

Çalışmaya alınan hastalarımızın nabız, solunum sayısı, vücut ısı ve şuur durumuna bakıldığında entübe olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p değeri sırasıyla <0.001-<0.001-0.001-<0.001). Yapılan ROC analizi sonucu belirlenen solunum sayısı 24.5/dakika üzerindeki değerlerin entübasyonla ilişkili olduğu görüldü (solunum sayısı: $p<0.001$, AUC=0.698).

Çin'in Jinyintan ve Wuhan Akciğer hastanesinde Zhou F. ve ark. tarafından yapılan toplam 191 COVID-19 hastasının kapsandığı çalışmada yaşayan ve ölen hasta grupları arasındaki klinik bulgular karşılaştırılmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı

ilişki bulunamamıştır (84). Da Rosa Mesquita R ve ark. tarafından yapılan 41,409 hastanın kapsandığı bir çalışmada ise nefes darlığı ve solunum sayısı artışı ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon bildirilmiştir (85).

COVID-19 hastaları birçok merkezde yatış esnasında ve hastanede yattıkları süre zarfında birçok laboratuvar parametresiyle takip edilmektedir. Bu laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler hastalığın klinik gidişatı ve tedavi revizyonu açısından önemli bir yol göstericidir. Nötrofil değerinin mortalite prediktivitesi üzerine yapılan bir çalışmada mortal seyreden vakalardaki nötrofil değerlerinin hastalığın seyri esnasında tedrici olarak arttığı gözlenmiştir. Nötrofil değerlerindeki bu artış COVID-19 hastalığına bir bakteriyel süper enfeksiyon katılmasını gösterebilir ya da hastalığın ilerlemesi açısından bir gösterge olarak kullanılabilir (86). Yapılan bir meta-analizde kesinleşmiş COVID-19 tanılı hastalarda kötü sonuçlara sahip hastaların düşük lenfosit sayısı ve yüksek nötrofil sayılarına eğilimi olduğu tespit edilmiştir (87). Yaptığımız çalışmada entübe olan hastalardaki nötrofil değeri entübe olmayan hastaların nötrofil değerlerinden yüksek olarak hesaplanmıştır. Entübe olan hastalarda medyan nötrofil değeri 8060 $10^9/L$ iken entübe olmayan hastalarda bu değer 6480 $10^9/L$ idi. Nötrofil için cut-off değerini 7105 $10^9/L$ olarak hesapladık ve bu değerün üstünü entübasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı saptadık. Lenfosit sayısını değerlendirdiğimizde ise entübe olan gruptaki lenfosit sayısının entübe olmayan gruptaki lenfosit sayısına göre daha düşük olduğunu tespit ettik. Entübe olan hastalarda medyan lenfosit değeri 715 $10^9/L$ iken entübe olmayan hastalarda bu değer 900 $10^9/L$ idi. Cut-off değeri 835 $10^9/L$ olarak hesaplanan lenfosit sayısının bu değer altında olması entübasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Huan ve ark. ile Wang ve ark. nın yaptığı 2 çalışmada COVID-19 tanılı hastalarda lenfopeni ve yoğun bakım ihtiyacı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (88,89). Benzer şekilde Wu ve ark. nın yaptığı bir çalışmada da lenfopeninin ARDS gelişme riskini anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür (90). Bizde diğer çalışmalara benzer şekilde düşük lenfosit sayısı ile entübasyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdik.

Diğer kan parametrelerinde biri olan lökosit sayısı da çalışmamızda değerlendirildi. Lökosit sayısı entübe olan grupta entübe olmayanlara göre yüksek bulundu. ROC analizine baktığımızda lökosit sayısının belirlenen cut off değerinin

(8650 $10^9/L$) üzerinde olması entübasyon ile ilişkili bulundu. Deng ve arkadaşları çalışmasında survival ve nonsurvival hastaları karşılaştırmış, survival grupta artmış lökosit sayısı, azalmış lenfosit sayısının mortaliteyle ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir. Bizde çalışmamızda literatürle benzer şekilde lökosit yüksekliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gördük.

Birçok çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde COVID-19 hastalarındaki trombosit sayıları değerlendirilmiş ve trombositopeni ile COVID-19 hastalık ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (91). Bizim çalışmamızda ise entübe olan grupta entübe olmayanlara göre trombosit sayısı daha düşük görülsede bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde hemoglobin değerinde de gruplar arasında istatistiksel bir fark tespit etmedik.

Literatürdeki çalışmalarda COVID-19 hastalarında birçok biyokimyasal parametreler de araştırılmıştır. Toplam 7420 hastayı kapsayan 15 çalışma içeren bir metaanalizde kreatinin yüksekliğinin COVID-19 hastalığının kötü gidişatıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu görülmüştür (82). Bizim bulgularımızda da kreatinin değeri entübe olan grupta entübe olmayanlara göre daha yüksek olarak hesaplanmıştır. Entübe olan hastalarda medyan kreatinin değeri 0.9 mg/dl iken entübe olmayan hastalarda bu değer 0.74 mg/dl idi. Kreatinin değeri yüksekliği entübasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Huang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu hasta grubunda ALT yüksekliği ile yoğun bakım ihtiyacı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,038$) (88). Benzer şekilde Lei f. ve arkadaşlarının yaptığı 5771 hastayı kapsayan bir araştırmada da ALT yüksekliğinin mortalite ile ilişkili olduğu görülmüş ($p<0,001$), karaciğer fonksiyon testlerinin mortalite ile arasındaki ilişki incelendiğinde en güçlü ilişkinin ise AST değeri ile olduğu gösterilmiştir (92). Bizim çalışmamızda da ALT ile entübasyon arasında ilişki görülmezken AST ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Entübe olan hastalarda medyan AST değeri 40 u/l iken entübe olmayan hastalarda bu değer 35 u/l idi. Cut-off değeri 38,5 u/l olarak hesaplanan AST düzeyinin yüksekliği entübasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda CK düzeyini gruplar arasında karşılaştırdık ve gördük ki entübe olan grupta CK değeri entübe olmayanlara göre daha yüksekti. Entübe olan

hastalarda medyan CK değeri 123 u/l iken entübe olmayan hastalarda bu değer 93 u/l idi. Cut-off değeri 104.5 u/l olarak hesaplanan CK değerinin yüksekliği entübasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Jing Yuan ve arkadaşları da serum CK düzeyleri ile SARS-COV-2 viral mRNA eliminasyonu arasındaki ilişkiyi araştırmış, serum CK seviyelerindeki düşüş ile viral eliminasyonun artışı arasında korelasyon olduğunu görmüşlerdir (93).

Akut enflamasyonun bir göstergesi olan serum CRP, procalsitonin, d-dimer ve ferritin düzeylerinin COVID-19 hastalarının takip ve tedavilerinde son derece önemli parametreler oldukları bilinmektedir. Huang ve arkadaşlarının yaptığı, toplam 5350 hastanın dahil edildiği 25 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde yüksek serum CRP, procalsitonin, d-dimer ve ferritin düzeylerinin kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (94). Çin menşeli yapılan 140 hastanın dahil edildiği bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş ve CRP yüksekliği kötü prognoz kriteri olarak değerlendirilmiştir (95). Bizde çalışmamızda bu parametreleri değerlendirdik. Serum CRP değerinin entübe olan grupta entübe olmayanlara göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. Entübe olan hastalarda medyan CRP değeri 11 mg/dl iken, entübe olmayan hastalarda bu değer 8 mg/dl idi. Cut-off değeri 9,95 mg/dl olarak hesaplanan CRP'deki yükseklik entübasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Serum d-dimer değerini de entübe olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulduk. Entübe olan hastalarda medyan d-dimer değeri 1,4 mg/l iken entübe olmayan hastalarda bu değer 1,1 mg/l idi. Cut-off değeri 1,185 mg/l olarak hesaplanan d-dimer değerindeki yüksekliği entübasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Sonuçlarımız literatürle benzer olup gruplarımız arasında CRP ve d-dimer yüksekliği açısından anlamlı fark oluşmuştur. Serum sedimantasyon düzeyini de CRP değeri gibi entübe olan grupta, entübe olmayan gruba göre daha yüksek olarak hesapladık. Entübe olan hastalarda medyan sedimantasyon değeri 45 mm/saat iken entübe olmayan hastalarda bu değer 36 mm/saat idi. Cut-off değeri 40,5 mm/saat olarak hesaplanan sedimantasyon değeri yüksekliği entübasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Prokalsitonin değerine baktığımızda entübe olan gruptaki prokalsitonin değeri entübe olmayan gruba göre yüksekti. Entübe olan hastalarda medyan prokalsitonin değeri 0.3 ng/ml iken entübe olmayan hastalarda bu değer 0.13 ng/ml idi. Cut-off

değeri 0.185 ng/ml olarak hesaplanan prokalsitonin değerinin yüksekliği entübasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yapılan birçok çalışmada CRP ve diğer akut faz reaktanları gibi prokalsitonin de kötü prognoz kriteri olarak değerlendirilmiştir ve mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (95-96).

Çalışmamızda entübe olan grupta ferritin değerinin entübe olmayanlara göre daha yüksek olduğunu gördük. Entübe olan hastalarda medyan ferritin değeri 627 ng/ml iken entübe olmayan hastalarda bu değer 395 ng/ml idi. Cut-off değeri 531 ng/ml olarak hesaplanan ferritin değerinin yüksekliği entübasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Dahan S. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada ferritin seviyeleri, hafif kliniği olan hastalara kıyasla ciddi kliniği olan hastalarda önemli ölçüde daha yüksek olarak bildirilmiştir (97). Bu ve bunun gibi birçok çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmada da entübasyon ile ferritin yüksekliği anlamlı olarak ilişkili bulundu.

Ayrıca çalışmamızda fibrinojen ve INR değerlerini de hasta gruplarımızda araştırdık. Entübe olan grubumuzdaki fibrinojen değeri ile entübe olmayan gruptaki fibrinojen değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. Entübe olan hastalarda medyan fibrinojen değeri 501 mg/dl iken entübe olmayan hastalarda bu değer 468 mg/dl idi. Yapılan çalışmaların bazılarında fibrinojen seviyesi kötü prognoz ile ilişkili bulunsun da bazı çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı bir fark bulunmamıştır (98-99).

Serum INR değerine baktığımızda entübe olan gruptaki INR değeri entübe olmayan gruba göre daha yüksekti. Entübe olan hastalarda medyan INR değeri 1,13 iken entübe olmayan hastalarda bu değer 1,09 idi. INR'deki yükseklik entübasyon açısından istatistiksel olarak anlamlıdır. Alhasan ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada da bizim sonuçlarımızla benzer şekilde INR yüksekliği ile kötü prognoz arasında ilişki bulunmuştur(100).

6.SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada COVID-19 hastalığı nedeniyle yoğun bakıma yatan hastalarda entübasyonu öngörmek amacıyla acil servise ilk başvuru anındaki muayene bulguları ve laboratuvar değerleri incelenmiştir. Çalışmamızda hastaların komorbid hastalıklarına (DM, HT ve KVH) bakılmış ve entübasyon açısından anlamlı fark yaratmadıkları görülmüştür. Litaratüre bakıldığında hastaların komorbid durumlarının, COVID-19 hastalığı mortalitesini etkilediği çalışmalar olmakla beraber bizim sonuçlarımıza benzer sonuçlar bulan çalışmalarda mevcuttur. Bu konuda daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Kullanılan parametrelerden; cinsiyet, trombosit sayısı, hemoglobin, ALT ve fibrinojen düzeyi entübasyon açısından anlamlı fark yaratmamıştır.

Entübe olan hastalarda yaş ve ilk başvuru sırasındaki nabız, solunum sayısı, vücut ısı, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, kreatinin, AST, CK, CRP düzeyi, sedimantasyon hızı, prokalsitonin, INR, ferritin ve d-dimer düzeyi anlamlı düzeyde yüksek ve lenfosit sayısı anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ayrıca entübe olan hastalarda ilk başvuru sırasında şuur durumunda anlamlı olarak daha fazla bozulma görülmüştür. Özellikle hastaneye başvuru sırasında yaş>68.5, solunum sayısı>24.5, nötrofil>7.1 103/uL, AST>38.5 U/L, CRP>9.95, prokalsitonin>0.185 ng/ml ve ferritin>531 ng/ml değerlerine sahip hastaların yakın takip edilmesi, klinik kötüleşme ve entübasyona gidiş açısından dikkatli olunması ve hastalar için gerekli tedavi seçeneklerinin zamanında uygulanması büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre vücut ısı, CK düzeyi d-dimer düzeyi, INR, lökosit ve lenfosit sayısı özellikle yaş, solunum sayısı, nabız, nötrofil sayısı, AST, CRP, prokalsitonin ve ferritin düzeyinin ciddi klinik gidişata sahip COVID-19 hastalarını hızlı bir şekilde tanımlayabilecek efektif bir araç olarak kullanılabileceği ayrıca COVID-19 hastalarında zamanında uygun tedaviyi planlamada, prognoz ve entübasyonu belirlemede önemli ve güvenilir bir gösterge olarak kullanılabileceği görülmüştür.

7.KAYNAKÇA

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> [Erişim 9 Haziran 2021].
2. World Health Organization. A guide to WHO's guidance on COVID-19. Geneva: WHO [Erişim: 9 Haziran, 2021]. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/a-guide-to-who-s-guidance>.
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397. PMID
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼-COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı [İnternet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı HSGM [Erişim 9 Haziran 2021]. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyoijivetanipdf.pdf>.
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052.
6. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020; 323:2195.
7. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1763.
8. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020; 369:m1328.
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239.

- 10.** Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.
- 11.** Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180:934.
- 12.** Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020.
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1> [Erişim 21 Haziran 2021].
- 13.** National Center for Biotechnology Information. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reference genome; 2020.
- 14.** Perlman S, Netland J. Koronavirüs post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7 (6): 439-450.
- 15.** Vlasova AN, Zhang X, Hasoksuz M, Nagesha HS, Haynes LM et al. Two-way antigenic crossreactivity between severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and group 1 animal CoVs is mediated through an antigenic site in the N-terminal region of the SARS-CoV
- 16.** Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
- 17.** Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181:271.
- 18.** World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 Variants.
<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> [Erişim 14 Haziran 2021].
- 19.** Dhama Kuldeep. Update on COVID-19, 10-2020. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4):1–48.
- 20.** International Committee on Taxonomy of Viruses.
<http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> [Erişim 21 Haziran 2021].

- 21.** (Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020 Jun;92 (6):602-611.
- 22.** Şeker, M., Özer, A., Tosun, Z., Korkut, C., & Doğrul, M. (2020). COVID-19 Küresel Salgın Değerlendirme Raporu. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları, (34).
- 23.** Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021; 174:69.
- 24.** S. Richardson et al., “Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- 25.** G. Onder, G. Rezza, and S. Brusaferro, “Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 18, pp. 1775–1776, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4683.
- 26.** J. S. Tregoning and J. Schwarze, “Respiratory viral infections in infants: Causes, clinical symptoms, virology, and immunology,” *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 23, no. 1, pp. 74–98, 2010, doi: 10.1128/CMR.00032-09.
- 27.** M. Hoffmann et al., “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor,” *Cell*, vol. 181, no. 2, pp. 271-280.e8, 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- 28.** C. Huang et al., “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 29.** F. Qi, S. Qian, S. Zhang, and Z. Zhang, “Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 526, no. 1, pp. 135–140, 2020, doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.

- 30.** Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8 (4):420-422.
- 31.** Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18 (4):844-847.
- 32.** Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(8):782–93.
- 33.** Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708.
- 34.** Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382:1199–207. doi:10.1056/nejmoa2001316external icon.
- 35.** Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577–82. doi:10.7326/M20-0504.
- 36.** Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
- 37.** Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061.
- 38.** Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD013665.
- 39.** Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846–8.

- 40.** National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) D of VD. Do I need to Take Extra Precautions Against COVID-19 _ CDC [Internet]. Cdc. 2020. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html%0Ahttps://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fpeople-a
- 41.** Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama*. 2020;323(18):1775–6.
- 42.** Ai J, Chen J, Wang Y, Liu X, Fan W, Qu G, et al. The cross-sectional study of hospitalized coronavirus disease 2019 patients in Xiangyang, Hubei province. *MedRxiv*. 2020;
- 43.** Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, Paladino L, Gaieski DF, Yaffee AQ, et al. The 2019–2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: A joint american college of academic international medicine-world academic council of emergency medicine multidisciplinary COVID-19 working group consensus paper. *J Glob Infect Dis*. 2020;12(2):47.
- 44.** Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34(January).
- 45.** Garg S. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69.
- 46.** Chivukula RR, Maley JH, Dudzinski DM, Hibbert K, Hardin CC. Evidence-Based Management of the Critically Ill Adult With SARS-CoV-2 Infection. *J Intensive Care Med*. 2020;
- 47.** Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296:E72.

- 48.** Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:140.
- 49.** Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020;
- 50.** Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., ... & Xia, L. (2020). Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*, 296(2), E32-E40.
- 51.** C. Wu et al., “Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA Intern. Med.*, 2020.
- 52.** C. D. Russell, J. E. Millar, and J. K. Baillie, “Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 473–475, 2020.
- 53.** Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of covid-19. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2020.
- 54.** Salata C, Calistri A, Parolin C, Baritussio A, Palù G. Antiviral activity of cationic amphiphilic drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(5):483–92.
- 55.** Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med.* 2020;
- 56.** Chen C-P, Lin Y-C, Chen T-C, Tseng T-Y, Wong H-L, Kuo C-Y, et al. A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PLoS One.* 2020;15(12):e0242763.

- 57.** Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *Bmj*. 2020;369.
- 58.** G. Li and E. De Clercq, “Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019- nCoV),” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 19, no. 3, pp. 149–150, 2020, doi: 10.1038/d41573-020-00016-0.
- 59.** Q. Cai et al., “Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study,” *Engineering*, 2020.
- 60.** Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2020;19(3):149–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
- 61.** Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen K-Y. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327–47.
- 62.** Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;
- 63.** Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*. 2020;323(18):1824–36.
- 64.** Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;
- 65.** Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARSCoV-2. *BioRxiv*. 2020;
- 66.** Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;1–11.
- 67.** 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.

- 68.** Izghari SK, Acuña VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID19: a systematic review. *J Clin Virol.* 2020;127:104380.
- 69.** Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* (80-). 2020;368(6490):473–4.
- 70.** Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;
- 71.** Focosi D, Tang J, Anderson A, Tuccori M. Convalescent plasma therapy for COVID-19: State of the Art. Preprints. 2020;
- 72.** Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *Jama.* 2020;323(16):1582–9
- 73.** Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(17):9490–6.
- 74.** Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1545–8.
- 75.** Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Wuhan'dan 150 hastanın verilerinin analizine dayalı olarak COVID-19'a bağlı mortalitenin klinik belirleyicileri. *Çin Yoğun Bakım Med.* 2020; 46 (5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- 76.** Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, De Cobelli F, Ruggeri A, Galli L, et al. İtalya'nın Milano kentindeki COVID-19 salgınının klinik sonuçlarının erken tahmin edicileri. *Clin İmmünol.* 2020; 217 :108509. doi: 10.1016/j.clim.2020.108509.
- 77.** Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 11, *Aging and Disease.* 2020. p. 668–678.

- 78.** Cohen JF, Korevaar DA, Matczak S, Brice J, Chalumeau M, Toubiana J. COVID-19-related mortality by age groups in Europe: A meta-analysis. medRxiv. 2020. p. 1–4.
- 79.** Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. BMC Public Health. 2020;20(1)(1742):1–7.
- 80.** Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 ve arteriyel hipertansiyon: Hipotez mi kanıt mı? J Clin Hipertens (Greenwich). 2020 Tem;22(7):1120-1126. doi: 10.1111/jch.13925. Epub 2020 6. Temmuz PMID: 32627330; PMCID: PMC7362072.
- 81.** Ian W., Jiang W., Yao J., et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020;92:1875–1883
- 82.** Wang Z., Yang B., Li Q., et al. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Clinical Infectious Diseases 2020;71(15):769-777
- 83.** Kim W, Han J, Lee K. Predictors of Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Korean J Clin Pharm 2020; 30(3):169-176
- 84.** Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-1062.
- 85.** da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. Wien Klin Wochenschr. 2021;133(7–8):377–82.
- 86.** Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. 2020;94:128-32.
- 87.** Henry BM, Cheruiyot I, Vikse J, Mutua V, Kipkorir V, Benoit J, et al.

Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. 2020;91(3):e2020008.

88. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506

89. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–1069.

90. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943

91. Lippi G., Plebani M., Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID -19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-148.

92. Lei F., Liu YM., Zhou F., et al. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology* 2020;72:389-398.

93. Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X, et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res.* 2020;

94. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana BJTaird. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. 2020;14:1753466620937175.

95. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology.* 2020;127:104370.

96. Di Micco P, Russo V, Carannante N, Imperato M, Cardillo G, Lodigiani CJJoCM. Prognostic value of fibrinogen among COVID-19 patients admitted to an emergency department: an Italian cohort study. 2020;9(12):4134.

- 97.** Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, Tietel M, Bryk G, et al. Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. *Isr Med Assoc J.* 2020;22(8)(8):494–500.
- 98.** Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph DE, Bartholomew J, Sacha G, et al. Coagulopathy in COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020;
- 99.** Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;
- 100.** Alhasan KA, Shalaby MA, Temsah MH, Aljamaan F, Shagal R, AlFaadhel T, Alomi M, AlMatham K, AlHerbish AJ, Raina R, Sethi SK, Alsubaie S, Hakami MH, Alharbi NM, Shebeli RA, Nur HM, Kashari OF, Qari FA, Albanna AS, Kari JA. Factors That Influence Mortality in Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study in the Kingdom of Saudi Arabia. *Healthcare (Basel).* 2021 Nov 23;9(12):1608. doi: 10.3390/healthcare9121608. PMID: 34946347; PMCID: PMC8701249.