



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN ŞİDDETLİ VE
KRİTİK DURUMDAKİ COVID-19 HASTALARINDA
ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN (RDW)
PROGNOSTİK DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Hatice GÜNEŞ YEŞİLOVA

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa Necmettin ÜNAL**

**ANKARA
2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN ŞİDDETLİ VE
KRİTİK DURUMDAKİ COVID-19 HASTALARINDA
ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN (RDW)
PROGNOSTİK DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Hatice GÜNEŞ YEŞİLOVA

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa Necmettin ÜNAL**

**ANKARA
2025**

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Şiddetli ve Kritik Durumdaki COVID-19 Hastalarında Eritrosit Dağılım Genişliğinin (RDW) Prognostik Değerlendirmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu’ tarafından, 03.12.2024 tarihinde, İ10-808-24 numaralı kararla onaylanmıştır. 06.01.2024 tarihinde İ02-167-25 no’lu karar ile başlık revizyonu için yine Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Hatice GÜNEŞ YEŞİLOVA

Tarih: 27.06.2025

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN ŞİDDETLİ VE KRİTİK DURUMDAKİ COVID-19 HASTALARINDA ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN (RDW) PROGNOSTİK DEĞERLENDİRMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

% 9	% 8	% 7	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	% 2
2	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
3	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	% 1
4	kongre.akademikiletisim.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	solunum.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	sauyayinlari.sakarya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: DR. HATİCE GÜNEŞ YEŞİLOVA	Sınav tarihi: 30/06/2025
Anabilim/Bilim Dalı: ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON A.D.	
Tez Danışmanı: PROF.DR.MUSTAFA NECMETTİN ÜNAL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: “Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Şiddetli ve Kritik Durumdaki COVID-19 Hastalarında Eritrosit Dağılım Genişliğinin (RDW) Prognostik Açıdan Değerlendirilmesi”	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
PROF.DR.NESLİHAN ALKIŞ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Jüri Üyesi
PROF.DR.MUSTAFA NECMETTİN
ÜNAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Jüri Üyesi
PROF.DR.K.SANEM ÇAKAR
TURHAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince edinmiş olduğum bilgi ve deneyimleri bir araya getirerek hazırladığım bu tezin ortaya çıkmasında emeği geçen birçok değerli kişiye teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Tez çalışmam boyunca bilgi, birikim ve rehberliğiyle yolumu aydınlatan, her aşamada desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Necmettin ÜNAL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimizde görev yapan tüm hocalarıma, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle sundukları katkılar ile her zaman destekleyici ve yol gösterici yaklaşımları için teşekkür ederim. Ayrıca birlikte görev yaptığım değerli çalışma arkadaşlarıma, bu süreçte verdikleri destek ve oluşturdıkları uyumlu çalışma ortamı için minnettarım.

Sabrı, sevgisi ve sürekli motivasyonu ile bana güç veren sevgili eşim Okay YEŞİLOVA'ya sonsuz derecede minnettarım. O olmasaydı, bu yolculuğu tamamlamak çok daha zor olurdu.

Varlıklarıyla bana her zaman destek olan ve koşulsuz sevgileriyle en büyük motivasyon kaynağım olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında katkısı olan herkese en derin saygı ve sevgilerimle...

Dr. Hatice GÜNEŞ YEŞİLOVA

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Koronavirüsler	7
4.1.1. Koronavirüslerin Genel Özellikleri	7
4.1.2. COVID – 19 Hastalığı	8
4.1.2.1. Tanım	8
4.1.2.2. Epidemiyoloji	9
4.1.2.3. Bulaş Yolları	10
4.1.2.4. Risk Faktörleri	11
4.1.2.5. COVID-19 İmmünopatoloji	11
4.1.2.6. Klinik Belirtiler ve Seyir	13
4.1.2.7. COVID-19 Vaka Tanımı	13
4.1.2.8. COVID-19 Hastalık Şiddeti Sınıflandırması	14
4.1.2.9. Şiddetli ve Kritik Derecede Şiddetli Hastalıkla İlişkili Risk Faktörleri	14
4.2. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW: Red Cell Distribution Width)	15
4.2.1. Tanım	15
4.2.2. Klinik Anlamlılık	15
4.3. Skorlama Sistemleri	16
4.3.1. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II (APACHE II)	16
4.3.2. Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA)	17
5. GEREÇ VE YÖNTEM	18
5.1. İstatistiksel Analiz	18
6. BULGULAR	20
6.1. Demografik Veriler ve Komorbiditeler	20
6.2. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) Değerlerinin Analizi	24
7. TARTIŞMA	34
7.1. Çalışmanın Zayıf Yönleri	42
7.2. Çalışmanın Güçlü Yönleri	43
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	44
8.1. Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler	44
9. KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APACHE	: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
Ark	: Arkadaşları
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan (Area Under the Curve)
BNP	: Natriüretik Peptit-B
BUN	: Kan Üre Azotu
CK	: Kreatin Kinaz
CoV	: Coronavirinae
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019
CRP	: C-Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
fL	: Femtolitre
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
g	: Gram
GA	: Güven Aralığı
GKS	: Glasgow Koma Skoru
GM-CSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HFNO	: Yüksek Akışlı Nazal Oksijen
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
IFN-γ	: İnterferon Gama,
IgG	: İmmünglobulin G
IL	: İnterlökin
IP-10	: İnterferon-İndüklenebilir Protein-10
IQR	: Çeyreklikler arası açıklık (Inter Quantile Range)
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
L	: Litre
LDH	: Laktat Dehidrojenaz

MAP	: Ortalama Arteriyel Basınç
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü
mg	: Miligram
MIP-1α	: Makrofaj İnflamatuar Protein-1 α
mL	: Mililitre
Mmol	: Milimol
MV	: Mekanik Ventilasyon
ng	: Nanogram
NIMV	: Non-invaziv Mekanik Ventilasyon
NLR	: Nötrofil / Lenfosit Oranı
ORF	: Açık Okuma Kalıbı (Open reading frames)
Ort	: Ortalama
PaO₂/FiO₂	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı / İnspiratuar Oksijen Fraksiyonu Oranı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
PD-1	: Hücre Ölüm Proteini-1
pg	: Pikogram
RDW-CV	: Eritrosit Dağılım Genişliği – Varyasyon Katsayısı
RDW-SD	: Eritrosit Dağılım Genişliği - Standart Sapma
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
RNA	: Ribonükleik Asit
RR	: Relatif Risk
RT-PCR	: Revers Transkriptaz- Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü
SOFA	: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment)
SpO₂	: Parmak Ucu Oksijen Satürasyonu
SS	: Standart Sapma
T.C.	: Türkiye Cumhuriyeti
TIM-3	: Müsin Alanı İçeren Protein-3
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü
U	: Ünite
vs	: Vesaire

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi
Δ : Delta
μm : Mikrometre



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	Koronavirüs virionunun diyagramatik gösterimi	8
Şekil 4.2.	COVID-19'un immünopatolojisi.....	12
Şekil 6.1.	Çalışma akış şeması.....	20
Şekil 6.2.	Yatış günü RDW değerleri	24
Şekil 6.3.	Yatış RDW değerleri (%)- Entübasyon ihtiyacı ilişkisi	25
Şekil 6.4.	Yatış RDW değerleri - Mortalite ilişkisi	26
Şekil 6.5.	RDW değerlerinin zaman içinde değişimi.....	27
Şekil 6.6.	Entübasyon ihtiyacı olan ve olmayan hastalarda RDW değerlerinin zaman içindeki seyri.....	28
Şekil 6.7.	Ölen ve hayatta kalan hastalarda RDW değerlerinin zaman içindeki seyri	29
Şekil 6.8.	Mortalite – Yatış günü RDW değeri (%): ROC eğrisi	32
Şekil 6.9.	Entübasyon ihtiyacı – Yatış günü RDW değeri (%): ROC eğrisi	33

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 6.1.	Hastaların demografik verileri ve ek hastalıkları	21
Tablo 6.2.	Hastaların YBÜ'ye kabul günleri ve skorlamalar	22
Tablo 6.3.	Yoğun bakım yatış süresi ve hastalık seyri	22
Tablo 6.4.	Demografik ve klinik veriler ile mortalite ilişkisi	23
Tablo 6.5.	Yatış günü RDW değerleri	24
Tablo 6.6.	Yatış RDW değerleri - Entübasyon ihtiyacı ilişkisi	25
Tablo 6.7.	Yatış RDW değerleri - Mortalite ilişkisi	26
Tablo 6.8.	RDW değerlerinin zaman içinde değişimi ve istatistiksel analizi (n= 107)	27
Tablo 6.9.	RDW değerlerinin entübasyon ihtiyacı açısından gruplar arası karşılaştırmaları – ANOVA analizi	28
Tablo 6.10.	RDW değerlerinin mortalite açısından gruplar arası karşılaştırmaları – ANOVA analizi	29
Tablo 6.11.	Laboratuvar parametrelerinin yatış günü RDW düzeyine göre kategorik olarak analizi	30
Tablo 6.12.	Klinik parametrelerin ve skorlamaların yatış günü RDW düzeyine göre kategorik olarak analizi	31
Tablo 6.13.	RDW'nin Klinik Sonuçları Öngörmedeki Tanısal Performansı ve Kesme Değeri Analizi (ROC Analizi Sonuçları)	32

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarında Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)'nin prognostik önemini değerlendirmektir. RDW, kırmızı kan hücrelerinin boyutundaki heterojenliği ölçen bir parametre olup, sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve eritropoez bozuklukları gibi COVID-19'un patofizyolojik süreçleriyle ilişkilidir. Bu çalışmada, RDW'nin entübasyon ihtiyacı ve mortalite ile ilişkisi incelenerek, COVID-19 hastalarında prognostik bir belirteç olarak kullanılabilirliği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, Nisan 2021- Ağustos 2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi COVID-19 yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların verileri kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya, COVID-19 PCR testi pozitif olan, 18 yaş üstü, en az 3 gün yoğun bakım takibi yapılan ve hematolojik malignitesi bulunmayan, Dünya Sağlık Örgütü'nün şiddetli ve kritik derecede şiddetli hastalık tanımına uyan (1) COVID-19 hastaları dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, aşı durumu), komorbiditeleri, yoğun bakım yatış süreleri, entübasyon ihtiyacı, laboratuvar parametreleri (RDW, hemoglobin, trombosit sayısı, lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit (N/L) oranı, CRP, prokalsitonin, interlökin-6 gibi) ve skorlama sistemleri (APACHE II, SOFA) kaydedildi. RDW değerleri, hastaların yoğun bakıma kabul edildikleri ilk günden itibaren 5 gün boyunca takip edildi.

İstatistiksel analizlerde, bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, niteliksel değişkenler için Ki-Kare testi ve tekrarlı ölçümler için İki Yönlü Tekrarlı ANOVA analizi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 146 hastanın yaş ortalaması 71 ± 15 olup, %53.4'ü erkek, %46.6'sı kadındı. Hastaların %49.3'ü aşı, %25.3'ü aşısız ve %25.3'ünün aşı durumu bilinmiyordu. Hastaların %39'u ($n=57$) hayatını kaybetti.

Yoğun bakıma yatış gününde ölçülen ortalanca RDW değeri %15 (%13.7-17.6) idi ve hastaların %59.6'sında ($n=87$) %14.5'den yüksekti. Entübasyon ihtiyacı olan hastalarda RDW değeri ortalanca %15.6 (%13.9-18.4) iken, entübasyon ihtiyacı olmayanlarda bu değer %14.8 (%13.2-16.8) idi ($p=0.022$). Benzer şekilde, hayatını kaybeden hastalarda RDW değeri ortalanca %15.6 (%14-19.2) iken, hayatta kalanlarda %14.8 (%13.3-17) olarak tespit edildi ($p=0.016$).

Ancak yatış günü RDW değerine göre >14.5 ve ≤ 14.5 olarak hastaları 2 gruba ayırıp entübasyon ihtiyacı ve ölüm oranları açısından karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık bulamadık (sırasıyla $p=0.264$, $p=0.082$).

Veri kaybı nedeni ile RDW değerlerinin 5 günlük seyri ancak 107 hastada analiz edilebildi. RDW değerlerinin 5 günlük süreç içindeki artışının, entübasyon ihtiyacı olan/olmayan ve ölen/hayatta kalan hastalar arasında anlamlı derecede farklı olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0.014$, $p=0.003$).

Çalışmada ayrıca, yoğun bakım hastalarının hastalık şiddetini değerlendiren APACHE II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru- 2) ve SOFA (Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru) skorları da analiz edildi. Ortanca APACHE II skoru 14 olarak bulunurken, beklenen ölüm oranı %15, SOFA skoru 3 olarak kaydedildi. Yüksek yatış RDW (>14.5) değerlerine sahip hastalarda ortalanca APACHE II skoru 15 (12-19), beklenen ölüm oranı ise %15 (15-25.6) ve SOFA skoru 3 (2-5) idi. Yatış RDW değeri yüksek olan hastalarda APACHE II ve beklenen ölüm oranının anlamlı olarak yüksek olduğu (sırasıyla, $p=0.015$, $p=0.011$), SOFA skorunda ($p=0.550$) ise anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışma, yoğun bakım ünitesinde takip edilen şiddetli ve kritik derecede şiddetli COVID-19 hastalarında RDW'nin prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Yüksek yatış RDW değerleri ve zaman içinde artış gösteren RDW, artmış entübasyon ihtiyacı ve ölüm oranları ile anlamlı bir şekilde ilişkilidir. Özellikle zaman içindeki dinamik değişimi, hasta yönetiminde ve risk sınıflandırmasında dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, daha kesin prognostik değerlendirmeler elde etmek için, çalışmamızda ve diğer çalışmalarda kullanılan daha uygun bir kesme değerinin belirlenmesi için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Eritrosit Dağılım Genişliği, Kritik hastalık, Mortalite, Prognostik faktör

2. ABSTRACT

Objective: This study aims to evaluate the prognostic significance of Red Cell Distribution Width (RDW) in patients with severe and critical COVID-19 followed in the intensive care unit (ICU). RDW is a parameter that measures the heterogeneity in red blood cell size and is associated with pathophysiological processes of COVID-19, such as systemic inflammation, oxidative stress, and impaired erythropoiesis. The aim of this study is to investigate the prognostic value of RDW on mortality and need for intubation in severe and critically ill patients admitted to the intensive care unit (ICU) due to COVID-19.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted using data from patients admitted to the COVID-19 intensive care unit of Ankara University Ibn-i Sina Research and Practice Hospital between April 2021 and August 2024. Patients included in the study were those who tested positive for COVID-19 by PCR, were over 18 years of age, had been followed up in the intensive care unit for at least three days, had no hematological malignancy, and met the World Health Organization's criteria for severe and critically ill COVID-19 (1). Patients' demographic characteristics (age, sex, vaccination status), comorbidities, ICU length of stay, need for intubation, laboratory parameters (including RDW, hemoglobin, platelets count, leukocytes count, neutrophil-to-lymphocyte (N/L) ratio, CRP, procalcitonin, interleukin-6 etc), and ICU severity scores (APACHE II and SOFA) were recorded. RDW values were recorded for five consecutive days starting from the first day of ICU admission.

In statistical analyses, the Mann-Whitney U test was used to compare two independent groups, the Chi-Square test was used for categorical variables, and Two-Way Repeated ANOVA analysis was applied for repeated measurements. A P value of <0.05 was considered statistically significant. The prognostic strength of RDW and the optimal cut-off value were determined by ROC analysis.

Results: The study included 146 patients with a mean age of 71 ± 15 years; 53.4% were male and 46.6% were female. Among them, 49.3% were vaccinated, 25.3% were unvaccinated, and the vaccination status of 25.3% was unknown. The overall mortality rate was 39% (n=57).

The median RDW value on the day of ICU admission was 15% (IQR: 13.7–17.6), and 59.6% of the patients (n=87) had RDW levels above 14.5%. In patients who required intubation, the median RDW was 15.6% (13.9–18.4), compared to 14.8% (13.2–16.8) in those who did not

require intubation ($p=0.022$). Similarly, the median RDW value was 15.6% (14-19.2%) in patients who died, compared to 14.8% (13.3-17%) in survivors ($p=0.016$). However, when patients were categorized into two groups based on their RDW values on the day of ICU admission ($>14.5\%$ and $\leq 14.5\%$) and compared in terms of intubation requirement and mortality rates, no statistically significant differences were found ($p=0.264$ and $p=0.082$, respectively).

Due to missing data, the 5-day trend of RDW values could only be analyzed in 107 patients. It was found that the course of RDW over time was significantly different between patients who required and did not require intubation, as well as between survivors and deceased patients; RDW levels were significantly higher in intubated and deceased patients ($p=0.014$, $p=0.003$, respectively).

Additionally, disease severity was assessed using the APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) and SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) scoring systems. The median APACHE II score was 14, with an estimated mortality rate of 15%, and the median SOFA score was 3. Among patients with high admission RDW values ($>14.5\%$), the median APACHE II score was 15 (range: 12–19), the estimated mortality rate was 15% (range: 15–25.6), and the SOFA score was 3 (range: 2–5). Patients with elevated RDW at admission had significantly higher APACHE II scores and estimated mortality rates ($p=0.015$ and $p=0.011$, respectively), whereas no statistically significant difference was observed in SOFA scores ($p=0.550$).

Conclusion: This study demonstrates that RDW may serve as a prognostic marker in patients with severe and critical COVID-19 admitted to the intensive care unit. Elevated RDW values at admission and increasing RDW levels over time were significantly associated with higher rates of intubation and mortality. Especially its dynamic change over time should be taken into account in patient management and risk stratification. However, in order to achieve more precise prognostic evaluations, further large-scale studies are warranted to identify a more appropriate cut-off value other than used in our study and other studies.

Keywords: COVID-19, Red Cell Distribution Width (RDW), Mortality, Intubation, Prognostic marker

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır (2). Dünya Sağlık Örgütü'nden alınan resmi rakamlara göre COVID-19 pandemisi dünya genelinde 780 milyon kişinin hastalanmasına ve 7 milyondan fazla ölüme neden oldu (3).

COVID-19 hastalığının yaygın belirtileri ateş, öksürük ve nefes darlığıdır. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, aşırı halsizlik, yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ciddi vakalarda pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, çoklu organ yetmezliği ve ölüm gelişebilmektedir. COVID-19 geçiren hastalarda yüksek riskin önceden öngörülmesi, hastaların erkenden yoğun bakım ünitelerine nakledilmesi ve uygun tedavinin planlanmasını sağlayarak mortalite ve morbiditenin azaltılması potansiyeline sahiptir. Bu amaçla yoğun bakım ünitelerinde kullanılmakta olan APACHE ve SOFA gibi risk skorlamalarının yanısıra farklı belirteçlerin kullanılabilip kullanılamayacağına dair birçok araştırma gerçekleştirildi. Bu belirteçler arasında artmış nötrofil ve trombosit sayıları, azalmış lenfosit sayısı, yüksek B tipi natriüretik peptid (BNP), kan üre azotu (BUN), kreatin kinaz (CK), bilirubin, interlökin-6 (IL-6), c-reaktif protein(CRP), prokalsitonin, ferritin, alanin aminotransferaz (ALT), albümin, laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri sayılabilir (4, 5).

Kırmızı kan hücresi boyutundaki varyasyonun bir ölçüsü olan RDW (eritrosit dağılım genişliği), geleneksel olarak çeşitli hematolojik durumların teşhisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda inflamasyon için potansiyel bir belirteç olduğu da gösterildi (6).

Proinflamatuvar aktivite artışı ve hipoksi, eritropoezi bozarak kırmızı hücre dağılım genişliğinde (RDW) artışa ve hematokritte değişikliklere yol açar. RDW artışı, sepsis ve kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer kritik hastalıklarda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (7-9). COVID-19'da virüsün neden olduğu inflamasyon, eritrosit üretimini ve döngüsünü etkileyerek RDW'de artışa yol açabilir. RDW artışı sistemik enflamasyonun derecesi ile orantılı olarak artar ve dolayısı ile hastalık şiddeti için de bir belirteç olabilir. Hastaneye yatışta daha yüksek RDW değerleri, mortalite ve yoğun bakım ihtiyacının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çok sayıda çalışmayı içeren bir meta-analiz, yüksek RDW'nin COVID-19 hastalarında mortalitenin güçlü bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (10). Bu meta-analiz, RDW'nin ciddi hastalık ve olumsuz klinik sonuçlar açısından yüksek risk taşıyan hastaların belirlenmesinde erken uyarı göstergesi olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Başka araştırmalar da

COVID-19’da RDW’nin bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemekte (11, 12) ve RDW’nin fizyolojik stres/hastalık şiddetinin genel bir belirteci olarak rolünü güçlendirmektedir. Standart tam kan sayımının bir parçası olan ve düşük maliyetli bir parametre olan RDW, yüksek riskli COVID-19 hastalarının erken dönemde tanımlanmasına katkı sağlayarak klinik pratiğe kolayca entegre edilebilir, zamanında ve uygun tıbbi müdahalelerin planlanmasını kolaylaştırabilir.

Bu çalışmanın amacı, COVID-19 yoğun bakım ünitemize kabul edilen şiddetli ve kritik derecede şiddetli hastalarda RDW’nin yatış sırasındaki değeri ile RDW’nin zaman içindeki seyrini analiz ederek mortalite ve entübasyon ihtiyacı ile ilişkisini araştırmaktır. Ayrıca, RDW’nin diğer laboratuvar ve klinik parametreler ile olan ilişkisi de araştırılacaktır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Koronavirüsler

4.1.1. Koronavirüslerin Genel Özellikleri

Koronavirüsler, zarflı, segmentsiz ve pozitif iplikçikli RNA virüsleridir. İnsanları ve çok çeşitli hayvan türlerini enfekte etme potansiyeline sahiptirler. İnsanlarda solunum yollarını öncelikli olarak etkilemelerine rağmen diğer organ sistemlerini de farklı şiddette tutabilirler.

SARS-CoV-2, Nidovirales takımına ait Coronaviridae ailesinin Coronavirinae (CoV) alt familyasının bir üyesidir. Bu alt familya yaklaşık 40 çeşit tek iplikçikli RNA virüsünden oluşur ve yarasalar, yabani kuşlar gibi çeşitli türlerde bulunur. Bu virüsler insanlarda, diğer memelilerde ve kuşlarda enfeksiyonlara yol açmak üzere evrimleşebilirler. Rekombinasyon, mutasyon yetenekleri, türler arası geçiş kapasiteleri ve farklı hücre tiplerini enfekte etme özellikleri nedeniyle koronavirüsler sürekli evrim geçirmekte ve periyodik olarak salgınlara neden olmaktadır.

Bugüne kadar insanlarda enfeksiyona neden olduğu bilinen başlıca yedi koronavirüs türü bulunmaktadır. Bunlar;

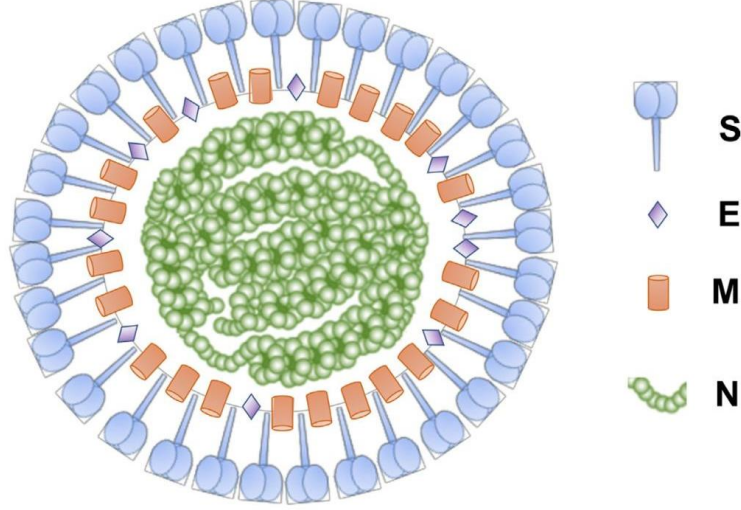
Alfa koronavirüsler: 229E, NL63

Beta koronavirüsler: HKU1, OC43, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2 (COVID-19)

olarak sınıflandırılır.

SARS-CoV-2 virüsü, RNA genomunun 3' ucundaki açık okuma kalıpları (ORF: open reading frames) tarafından kodlanan dört yapısal protein ile 5' ucundaki ORF'ler tarafından kodlanan toplam 16 adet aksesuar proteine (nsp1-nsp16) sahiptir. Yapısal proteinlerden E (zarf proteini) ve M (membran proteini), virüsün zarf yapısını oluştururken, N (nükleokapsid proteini), viral RNA'yı kapsülleyerek korur. S (spike-glikoprotein) proteini ise virüsün hedef hücrelerde bulunan reseptörler ile etkileşime girerek hücreye girişini sağlar. SARS-CoV virüsünün 2002-2003 yıllarındaki salgınında, virüsün hedef hücreye giriş reseptörünün anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) olduğu belirlenmiştir.

Koronavirüs virionları yaklaşık 120 nm çapında olup, yüzeyindeki çıkıntılar nedeniyle elektron mikroskobu altında güneşin koronasına benzeyen karakteristik bir görünüme sahiptir (Şekil 4.1) (13, 14).



Şekil 4.1. Koronavirüs virionunun diyagramatik gösterimi

(S: Spike (diken) proteini; E: Zarf proteini; M: Membran proteini; N: Nükleokapsid proteini) (13)

4.1.2. COVID – 19 Hastalığı

4.1.2.1. Tanım

Koronavirüsler, insanlar ve hayvanlarda hastalıklara neden olabilen önemli patojenlerdir. 2019 yılı sonunda Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde görülen ve nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarının etkeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir. Virüs kısa sürede yayılarak önce Çin'de geniş bir salgına, ardından dünya genelinde hızlı bir vaka artışına neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Şubat 2020'de bu hastalığı koronavirüs hastalığı 2019 anlamına gelen COVID-19 olarak adlandırmış (15) ve Mart 2020'de küresel pandemi ilan etmiştir (16).

COVID-19 hastalığının etkeni, şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmiştir.

4.1.2.2. Epidemiyoloji

Koronavirüsler, ilk defa 1965 yılında insanlardan izole edilen, tek zincirli, zarflı RNA virüsleridir. 2002 yılında ortaya çıkan Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV), 2012 yılında görülen Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) ve 2019 yılında ortaya çıkan Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2), insanlarda ciddi salgınlara neden olan önemli koronavirüs türleridir (17).

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. İlk vakaların çoğunun, sucul ve canlı hayvanların satıldığı Wuhan Huanan Deniz Ürünleri Toptan Pazarı ile epidemiyolojik olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir (18). Alt solunum yolu epitel hücrelerinden izole edilen virüsün, filogenetik analizleri sonucunda, SARS-CoV (%79 benzerlik) ve MERS-CoV (%50 benzerlik) dahil olmak üzere daha önce insanları enfekte etmiş koronavirüslerden ziyade yarasalarda bulunan iki koronavirüs türüne (%88 benzerlik) daha yakın olduğu ortaya konmuştur (19). Bu virüs önce 2019-nCoV, ardından SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır.

DSÖ, hastalığı COVID-19 olarak isimlendirdikten sonra salgının küresel yayılımı ve hastalık şiddeti nedeniyle 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan etmiştir (16). DSÖ'nün 17 Ocak 2025 tarihli güncel raporuna göre dünya genelinde toplam vaka sayısı 777.023.352, ölüm sayısı ise 7.078.571 olarak bildirilmiştir. Bu raporda son 28 günlük süreçte 194.029 yeni vaka, 2.641 ölüm, 21.576 yeni hastaneye yatış ve 2.039 yeni yoğun bakım yatışı rapor edilmiştir (20). Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde tespit edilmiş, ilk ölüm ise 17 Mart 2020'de gerçekleşmiştir (21). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Mart 2023 tarihli son raporuna göre, Türkiye'de toplam vaka sayısı 17.232.066, toplam ölüm sayısı ise 102.174 olarak belirtilmiştir. Bu tarihten itibaren güncel resmi raporlar yayımlanmamıştır (22).

DSÖ, 5 Mayıs 2023 tarihinde COVID-19'un küresel sağlık acil durumunun sona erdiğini ilan etmekle birlikte, virüsün küresel sağlık tehdidi olmaya devam ettiğini vurgulamıştır (23). Günümüzde virüs halen dünya genelinde günlük binlerce yeni enfeksiyona yol açmakta, önlenabilir hastalık ve ölümler görülmeye devam etmektedir. Aşıların ve tedavilerin geliştirilmesi ile hastaneye yatış gerekliliği, hastalığın şiddeti ve ölüm oranları belirgin şekilde azalmıştır. Bununla birlikte virüsün sürekli mutasyona uğraması, mevcut aşıların sağladığı korumada azalma ve bazı tedavilerin etkinliğinde kayıplara neden olabilmektedir. Bu durum,

COVID-19'a yönelik tedavi ve yönetim stratejilerinin düzenli olarak güncellenmesini ve bilimsel gelişmelerin sürekli izlenmesini gerektirmektedir.

4.1.2.3. Bulaş Yolları

SARS-CoV-2 virüsü, doğrudan temas, dolaylı temas ve havadaki damlacıklar (aerosoller ve büyük damlacıklar) olmak üzere çeşitli yollarla bulaşabilir.

Doğrudan temas ile bulaş, COVID-19 enfekte bir bireyin göz, burun veya ağız mukozalarıyla doğrudan temas sonucu gerçekleşir. Bu bulaş yolu, özellikle pandemi süresince sağlık çalışanları arasında hastane kaynaklı enfeksiyonlarda yaygın olarak görülmüştür.

Dolaylı temas yoluyla bulaşta ise enfekte kişilerden yayılan bulaşıcı viral partiküller çeşitli yüzeylere tutunur. Bu kontamine yüzeylere dokunan kişiler, elleri ile virüs partiküllerini göz, burun veya ağız mukozalarına aktararak enfekte olabilirler.

Aerosoller, havada uzun süre asılı kalabilen küçük damlacık parçacıklarıdır. Semptomatik bireylerin öksürmesi, hapşırması ve konuşması sırasında aerosol oluşabilir ve havaya yayılır. Aerosollerde SARS-CoV-2, kapalı alanlarda en az 3 saat canlı kalabilmektedir. Ayrıca asemptomatik bireyler de nefes verme, konuşma veya şarkı söyleme gibi eylemler sırasında bulaşıcı aerosoller üreterek virüsün yayılımına katkıda bulunabilirler.

Büyük damlacıklar genellikle öksürme veya hapşırma sırasında yayılır ve kısa mesafe içerisinde (yaklaşık 1.5 metre) bulunan duyarlı bireylerin mukozalarına ulaşarak enfeksiyona neden olabilir. Bu nedenle kişiler arası fiziksel mesafenin en az 1.5 metre olarak korunması, damlacık yoluyla bulaş riskini önemli ölçüde azaltmaktadır (24).

COVID-19'un bulaşıcılığı, semptomların ortaya çıkmasından önceki dönemde başlar ve hastalığın ilk 7-10 gününde en yüksek seviyeye ulaşır. Bu dönem boyunca solunum yolu örneklerinde viral RNA yükü maksimum seviyededir (25). Hastalığın ilerleyen günlerinde bulaştırıcılık giderek azalır. COVID-19'un inkübasyon süresi ortalama 2-14 gün arasında değişmekle birlikte, semptomlar çoğunlukla enfeksiyonun 4.-5. günlerinde ortaya çıkar (26). Yüksek viral yük, inkübasyon süresinin kısalmasına neden olabilir.

4.1.2.4. Risk Faktörleri

SARS-CoV-2 enfeksiyonu için çeşitli sosyal, ekonomik ve çevresel risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar arasında etnik köken veya ırk, düşük sosyoekonomik durum, ileri yaş, kalabalık hane halkı, eşlik eden kronik hastalıklar, erkek cinsiyet, düşük gelir düzeyi veya riskli meslek gruplarında çalışma, obezite, düşük eğitim düzeyi ve sigara kullanımı öne çıkmaktadır (27). İleri yaş (≥ 65 yaş), erkek cinsiyet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve malignite gibi eşlik eden sağlık sorunları, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı ölüm riskini artıran faktörler olarak tanımlanmıştır (28).

Laboratuvar bulgularından lökositoz, lenfopeni, eozinopeni, trombositopeni, serum laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği, serum kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin düzeylerinde artış, yüksek serum C-reaktif protein (CRP), yüksek serum prokalsitonin, artmış interlökin-6 düzeyleri ve etkilenen akciğer loblarının sayısındaki artış, COVID-19'un ağır ve kritik formlarıyla ilişkili parametreler olarak saptanmıştır (29).

4.1.2.5. COVID-19 İmmünopatoloji

SARS-CoV-2 virüsünün, normal immün yanıtları bozarak özellikle kritik COVID-19 vakalarında bağışıklık sistemi düzensizliğine ve kontrolsüz inflamatuvar yanıtlara neden olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda lenfopeni, lenfosit aktivasyonu ve disfonksiyonu, granülosit ve monosit sayılarında anormallikler, yüksek inflamatuvar sitokin düzeyleri ile immünoglobulin G (IgG) ve total antikor seviyelerinde artış gözlemlenmektedir.

Lenfopeni, kritik COVID-19 vakalarında belirgin olup, hastaneye başvuru sırasında hastalığın şiddetini gösteren önemli bir belirteçtir. Ağır COVID-19 vakalarında CD4+ T, CD8+ T, NK ve B hücre sayılarında belirgin düşüş görülmekte ve lenfosit yüzdesi sıklıkla %20'nin altına inmektedir. Özellikle CD8+ T hücre sayıları, hafif vakalara göre ağır vakalarda anlamlı derecede daha düşüktür.

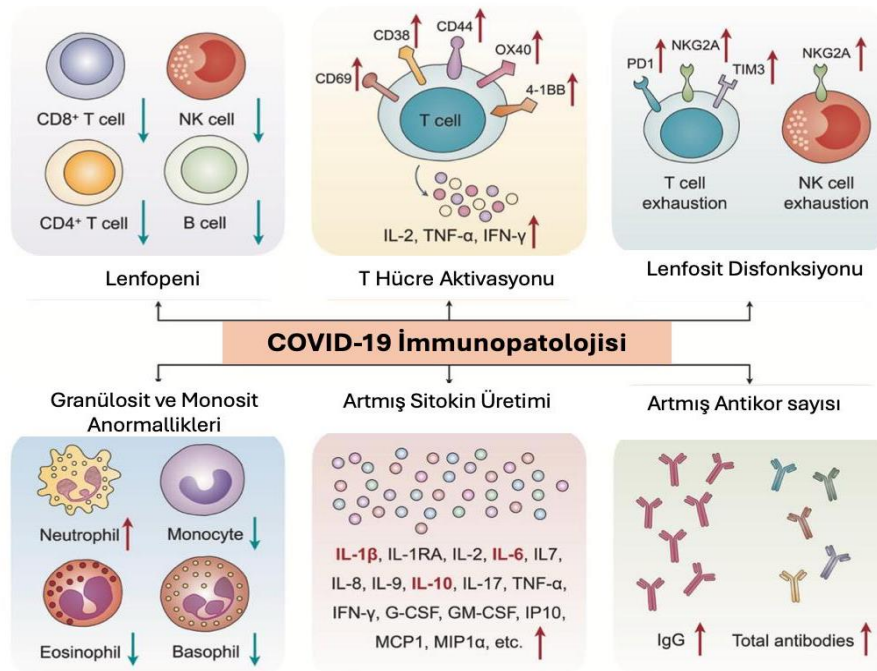
COVID-19 hastalarında lenfosit aktivasyonu ve disfonksiyonu değerlendirildiğinde, CD8+ T hücre yanıtının, CD4+ T hücre yanıtına göre daha sık ve daha belirgin olduğu bildirilmektedir. Ağır vakalarda virüs spesifik T hücreleri, merkezi hafıza fenotipi göstermekte, interferon (IFN)- γ , tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interlökin (IL)-2 düzeyleri ise hafif vakalara kıyasla belirgin biçimde artmaktadır. Ayrıca T hücrelerinde, programlanmış hücre

ölüm proteini-1 (PD-1) ve T hücre immünoglobulin ve müsin alanı içeren protein-3 (TIM-3) gibi tükenmişlik belirteçleri semptomatik evrede artmakta ve ağır vakalarda en yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Bu durum, T hücrelerinin fonksiyonel çeşitliliğinde azalmanın ve artmış tükenmişliğin göstergesidir.

COVID-19 hastalarında granülosit ve monositlerde de anormallikler görülmektedir. Nötrofillerin sayısı ve nötrofil-lenfosit oranı, ağır vakalarda ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olarak belirgin şekilde yüksektir. Ayrıca ağır vakalarda eozinofil, bazofil ve monosit yüzdelерinde düşüş saptanmaktadır.

Aşırı inflamatuvar sitokin üretimi, kritik COVID-19 vakalarının önemli bir özelliği olup, "sitokin fırtınası" olarak tanımlanır. Bu hastalarda interlökin-1 β (IL-1 β), IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interferon-indüklenebilir protein-10 (IP-10), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α), IFN- γ ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerde belirgin artış gözlenmektedir. Özellikle IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeyleri kritik vakalarda en belirgin yükselmeyi gösteren sitokinlerdir (Şekil 4.2).

SARS-CoV-2'ye özgü IgM ve IgG antikorlarının tespiti, nükleik asit testleri ile birlikte COVID-19 tanısının temel bileşenlerini oluşturmaktadır (30).



Şekil 4.2. COVID-19'un immünopatolojisi (30)

4.1.2.6. Klinik Belirtiler ve Seyir

COVID-19'un klinik belirtileri genellikle virüse maruziyetten sonraki 4-5 gün içinde ortaya çıkar ve bu süre 1-14 gün arasında değişebilir. Hastalığın en sık görülen belirtileri ateş, titreme, boğaz ağrısıdır. Bunlara ek olarak kas ağrıları, şiddetli halsizlik ve yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, ses kısıklığı gibi solunum sistemi belirtileri ile iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar da sıklıkla görülebilmektedir. Ayrıca tat ve koku duyularında kayıp veya değişiklikler COVID-19 için tipik belirtiler arasındadır.

COVID-19 hastalığı asemptomatik (belirtisiz) seyredebileceği gibi hafif belirtilerden şiddetli belirtilere uzanan geniş bir klinik spektrumda görülebilir. Şiddetli veya kritik seyreden vakalarda hastalık tablosu; solunum yetmezliği, sepsis, tromboembolik olaylar (kan pıhtılaşması) ve kalp, karaciğer veya böbreklerde hasar sonucu çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanabilir ve ölüm riski artabilir (2).

4.1.2.7. COVID-19 Vaka Tanımı

COVID-19 vakaları, kesin vaka, olası vaka ve şüpheli vaka olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma klinik bulgular, epidemiyolojik bağlantılar (son 14 gün içinde COVID-19 tanısı doğrulanmış veya olası vakalarla temas öyküsü veya COVID-19'un yaygın olduğu bölgelerde bulunma) ve laboratuvar test sonuçlarına dayanarak yapılmaktadır.

Kesin vaka: SARS-CoV-2 enfeksiyonunun varlığı, RT-PCR veya antijen testleri ile doğrulanmış vakalardır. Klinik bulguların bulunması zorunlu olmayıp, asemptomatik vakalar da bu grupta yer alabilir. Epidemiyolojik bağlantı zorunlu değildir.

Olası vaka: Klinik bulgular ve epidemiyolojik bağlantı varlığında, SARS-CoV-2 enfeksiyonu laboratuvar testiyle doğrulanmamış veya test sonucu belirsiz olan vakalardır.

Şüpheli vaka: Klinik bulguları ve epidemiyolojik bağlantısı olan, ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonu için laboratuvar testi yapılmış olup sonucu henüz beklenen vakalardır (1).

4.1.2.8. COVID-19 Hastalık Şiddeti Sınıflandırması

COVID-19 hastalığının şiddeti Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dört kategoriye ayrılarak sınıflandırılmıştır (1):

Hafif Hastalık: COVID-19 vaka tanımına uyan semptomları gösteren ancak viral pnömoni veya hipoksi bulgusu olmayan hastaları kapsar.

Orta Şiddette Hastalık (Pnömoni): Klinik olarak pnömoni bulguları (ateş, öksürük, nefes darlığı, takipne) bulunan fakat ciddi pnömoni bulguları (solunum hızı >30 nefes/dakika, ciddi solunum sıkıntısı veya oda havasında oksijen satürasyonu (SpO_2) <90) göstermeyen hastaları içerir.

Şiddetli Hastalık (Şiddetli Pnömoni): Klinik pnömoni belirtilerine ek olarak, solunum hızı >30 nefes/dakika, ciddi solunum sıkıntısı veya oda havasında $SpO_2 <90$ gibi ciddi pnömoni kriterlerinden en az birini karşılayan hastaları kapsar.

Kritik Derecede Şiddetli Hastalık: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), solunum yetmezliği, septik şok veya çoklu organ yetmezliği belirtileri olan hastaları içerir.

Şiddetli ve kritik şiddette COVID-19 hastalarının yoğun bakım ünitesinde izlenmesi gerekmektedir. Bu hastalar oksijen tedavisi, invaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon, vazopressör desteği ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gibi ileri destek tedavilerine ihtiyaç duyabilirler.

4.1.2.9. Şiddetli ve Kritik Derecede Şiddetli Hastalıkla İlişkili Risk Faktörleri

Şiddetli ve kritik seyreden COVID-19 için tanımlanmış önemli risk faktörleri şunlardır: ileri yaş (>60 yaş), altta yatan kronik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, demans, psikiyatrik bozukluklar, kronik böbrek hastalığı, immünosüpresyon, obezite ve kanser), gebelik veya yakın zamanda geçirilmiş gebelik öyküsü (özellikle 35 yaşından büyük, obezitesi olan, kronik tıbbi hastalıkları veya gebeliğe bağlı komplikasyonları (örneğin gestasyonel diyabet, preeklampsi veya eklampsi) bulunan kadınlar), sigara kullanımı, HIV enfeksiyonu ve COVID-19'a karşı aşılammamış olmak (1).

4.2. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW: Red Cell Distribution Width)

4.2.1. Tanım

Eritrositler (kırmızı kan hücreleri), temel olarak oksijeni akciğerlerden dokulara taşıyan, hemoglobin içeren hücresel elemanlardır. Tipik bir insan eritrositinin çapı 6-8 µm arasında, kalınlığı ise yaklaşık 2 µm olup, bu yapı bikonkav şekline neden olur. Normal, olgun bir eritrositin hacmi yaklaşık 90 fL (femtolitre)'dir, ancak eritrosit üretimini, hayatta kalma süresini ve yenilenmesini etkileyen metabolik anormalliklerin varlığında bu hacim 60 ila 150 fL arasında değişebilir (31).

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), tam kan sayımı sırasında değerlendirilen standart parametrelerden biridir ve eritrositlerin boyut veya hacim dağılımındaki değişkenliği ifade eder. RDW değeri yükseldiğinde, periferik kan yaymasında belirgin eritrosit boyut farklılıkları (anizositoz) gözlenir (32). RDW, standart sapma (RDW-SD) veya varyasyon katsayısı (RDW-CV) olarak ifade edilir. RDW-SD, eritrosit boyut değişikliğinin mutlak ölçüsünü sağlarken, RDW-CV, eritrosit boyut değişkenliğini ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre bağıl olarak ifade eder. Her iki ölçüm de eritrosit büyüklüklerinin ortalama değer etrafındaki dağılımını gösterir (20).

RDW referans değerleri yetişkin bireylerde genellikle RDW-SD için 39-46 fL, RDW-CV için %11,6-14,6 arasında kabul edilir. Bu referans değerler, laboratuvara ve hastaların yaşına göre farklılık gösterebilir (33).

4.2.2. Klinik Anlamlılık

Anizositoz, eritrosit hacimlerinin heterojenliği anlamına gelir ve sıklıkla disfonksiyonel eritropoezi, kısalmış eritrosit ömrü veya retikülositlerin erken dolaşıma salınmasının bir göstergesi olabilir (34). RDW, anizositozun derecesini güvenilir biçimde yansıtan bir ölçüm olduğundan eritrosit fonksiyon bozukluklarının önemli bir belirteci olarak kabul edilir (31).

RDW değerlerini etkileyen fizyolojik faktörler arasında doğum mevsimi, yaşlanma ve fiziksel aktivite bulunmaktadır. Eritrosit hacmini ve dağılımını değiştirebilen patolojik durumlar ise genetik hastalıklar (örneğin hemoglobin üretiminin niceliksel veya niteliksel bozuklukları), demir, folat veya B vitamini eksiklikleri, kan transfüzyonları, oksidatif stres,

inflamasyon, dislipidemi ve hücre yüzey proteinlerinin glikozilasyonu gibi birçok edinilmiş metabolik bozukluktur. Bu durumlar RDW düzeylerinde yükselmeye neden olur (31). Düşük RDW değerleri ise genellikle klinik olarak önemsiz kabul edilir (34).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, RDW'nin çeşitli hastalık durumlarında, özellikle kritik derecede hasta yetişkinlerde morbidite ve mortalite ile pozitif bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu hastalık durumları arasında kardiyovasküler hastalıklar (35-37), toplum kökenli pnömoni (38), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (39-42), sepsis (43-45), akut inme (46), kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları (47, 48), kanser (49, 50) ve genel kritik hastalık tabloları (51-56) yer almaktadır. Ayrıca genel popülasyon temelli çalışmalarda RDW'nin kardiyovasküler ve genel mortalite riskini bağımsız olarak öngördüğü gösterilmiştir (57-59).

4.3. Skarlama Sistemleri

4.3.1. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi Skoru II (APACHE II)

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), yoğun bakım ünitelerindeki hastaların hastalık şiddeti ve mortalite riskini değerlendirmek amacıyla 1985 yılında Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir klinik skarlama sistemidir (60).

APACHE II skoru, hastanın yoğun bakıma kabulünü izleyen ilk 24 saat içinde ölçülen akut fizyolojik parametreleri, kronik sağlık durumunu ve yaşını içeren toplam 12 değişkenden oluşur. Bu değişkenler üç temel bileşen altında gruplanır:

1. Akut Fizyolojik Değişkenler: Vücut ısısı, ortalama arter basıncı, kalp atım hızı, solunum hızı, oksijenasyon ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı), arteriyel pH, serum sodyum, potasyum, kreatinin, hematokrit, beyaz küre sayısı ve Glasgow Koma Skoru (GKS).

2. Kronik Sağlık Durumu: Hastanın yoğun bakıma kabulünden önce mevcut olan kronik organ yetmezlikleri veya immün yetmezlik durumları değerlendirilir.

3. Yaş: Hastanın yaşı, skoru doğrudan etkileyen ek bir faktör olarak değerlendirilir.

APACHE II skorları 0 ile 71 arasında değişir ve yüksek skorlar, artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Bu skarlama sistemi, yoğun bakım hastalarının klinik risk değerlendirmesinde, tedavi

planlamasında ve klinik araştırmalarda sonuçların karşılaştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (61).

4.3.2. Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA)

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skoru, yoğun bakım ünitelerinde kritik hastaların organ disfonksiyonu veya yetmezlik durumunu değerlendirmek amacıyla kullanılan klinik bir araçtır. Hastaların klinik durumlarının takibi, prognoz tahmini ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. SOFA skoru, altı farklı organ sistemini (solunum, koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ve böbrekler) değerlendirir ve her sistem için 0 (normal) ile 4 (ciddi disfonksiyon) arasında puanlama yapılır. Toplam SOFA skoru, bu altı sistem için verilen puanların toplamından oluşur (62, 63).

SOFA skoru bileřenleri ařaęıda belirtilmiştir:

- **Solunum Sistemi:** PaO_2/FiO_2 oranına göre değerlendirilir.
- **Koagülasyon:** Trombosit sayısına göre puanlandırılır.
- **Karaciğer Fonksiyonu:** Serum bilirubin düzeyine göre değerlendirilir.
- **Kardiyovasküler Sistem:** Ortalama arteriyel basınç (MAP) ve vazopresör kullanımı temelinde değerlendirilir.
- **Sinir Sistemi:** Glasgow Koma Skalası (GKS) puanına göre değerlendirilir.
- **Böbrek Fonksiyonu:** Serum kreatinin düzeyi veya idrar çıkış miktarına göre puanlandırılır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nun 03.12.2024 tarih ve İ10-808-24 karar no'lu onayı alındıktan sonra Ankara Üniversitesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalında Helsinki Bildirgesi'nde yer alan, 'İnsanlar Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarla İlgili Etik İlkeler' göz önünde bulundurularak gerçekleştirildi. 06.01.2024 tarihinde İ02-167-25 no'lu karar ile başlık revizyonu için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çalışmada Nisan 2021-Ağustos 2024 tarihleri arasında COVID-19 yoğun bakım ünitesinde yatışı ve takibi yapılan hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya COVID-19 nedeniyle Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı COVID-19 yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı gelişen, COVID-19 Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) pozitifliği bulunan, 18 yaş üstü, en az 3 gün yoğun bakım takibi olan, hematolojik maligniteleri olmayan, Dünya Sağlık Örgütü'nün şiddetli ve kritik derecede şiddetli hastalık tanımına uyan (1) COVID-19 hastaları dahil edildi. 18 yaş altı, 3 günden az yoğun bakım takibi olan, hematolojik malignitesi olan (RDW düzeyini etkileyebileceği için) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların verileri hastanemiz bilgi işlem sistemi Avicenna programı ve hastane arşivindeki dosya kayıtlarından elde edildi.

Hastaların demografik bilgileri (cinsiyet, yaş, COVID-19 aşısı varlığı), ek hastalıkları, yatış bilgileri (devralınan klinik, yatış süresi, sonuç (ölüm/ taburculuk), taburcu edilen yer), kabul günündeki APACHE -2, SOFA skorları, semptom başlangıcı ve hastane başvuru günleri, solunum desteği çeşidi, entübasyon ihtiyacı durumu, hematolojik (eritrosit dağılım genişliği (RDW), hemoglobin, trombosit, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları, nötrofil/lenfosit oranı (NLR)) ve biyokimyasal (arter kan gazı PO_2/FiO_2 oranı, laktat düzeyi, CRP, prokalsitonin, ferritin, interlökin-6, alkalen fosfataz, laktat dehidrojenaz, albümin düzeyleri) diğer laboratuvar sonuçları, takip süresince günlük RDW düzeyi, entübasyon ihtiyacı durumu kaydedildi.

5.1. İstatistiksel Analiz

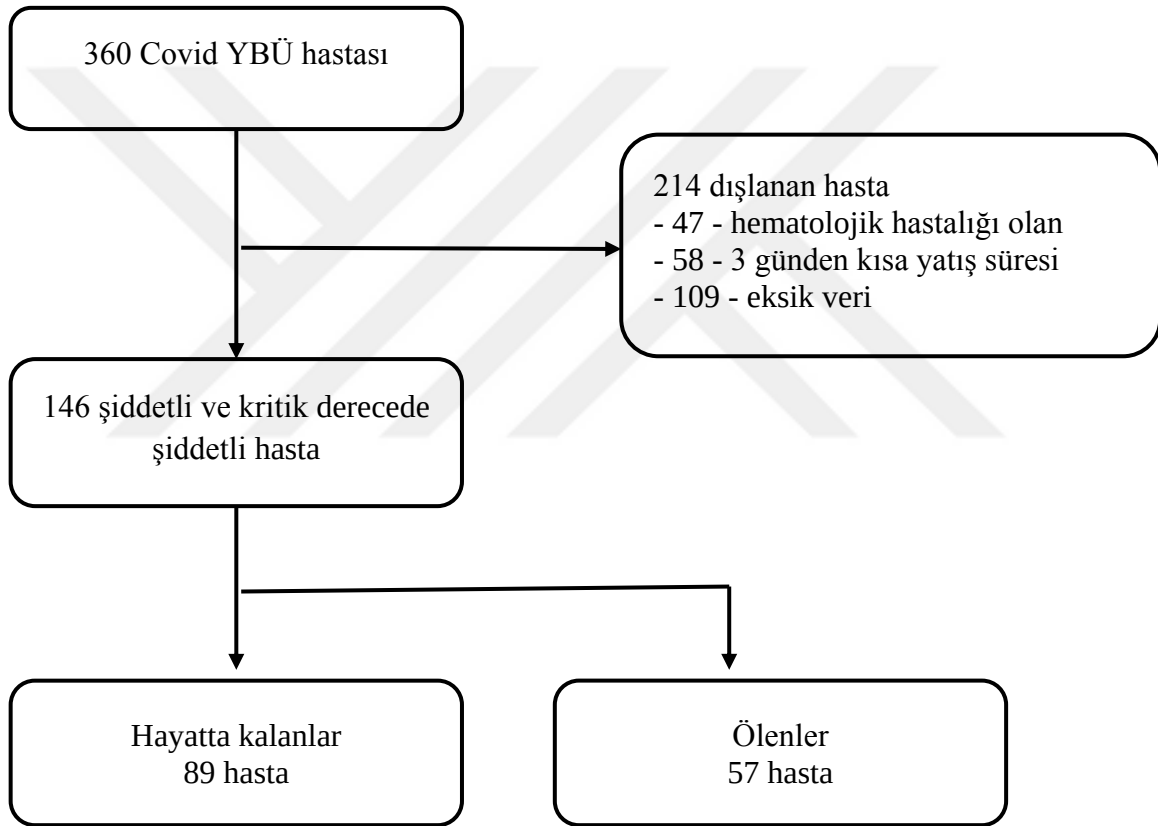
Yoğun bakım yatış ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında RDW düzeylerinin mortaliteye etkisini inceleyen referans çalışmadaki (yatış RDW değerlerinin ortalaması; hayatta kalan hastalar: 13.4 ± 1.5 ; ölen hastalar: 14.5 ± 2.2) değerler kullanılmış olup, etki büyüklüğü 0.58

olarak elde edildiğinde, 0.05 anlamlılık düzeyinde, 0.80 güç ile çalışmaya dahil edilmesi gereken hasta sayısı toplam 110 kişidir. Örneklem büyüklüğü hesabı G*Power (versiyon 3.1.9.2) hesabı ile gerçekleştirildi.

Çalışmada tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan nicel değişkenlerde ortalama±standart sapma (min-maks), dağılımı normal olmayan değişkenlerde ortanca (%25-75 persentil) ile nitel değişkenlerde yüzde ile sunuldu. Bağımsız iki gruba ilişkin ortalamaların karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda “İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi”, varsayımlar sağlanmadığı durumda ise “Mann-Whitney U Testi” kullanıldı. Niteliksel değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare Testi, Fisher’in Kesin Testi ya da çok gözlü Ki-Kare testi kullanılarak değerlendirildi. Niceliksel verilerin ikiden fazla grup arası değerlendirmelerinde “Tek Yönlü Varyans Analizi” ya da “Kruskal Wallis Varyans Analizi” kullanıldı. İki ya da daha fazla faktörün tekrarlı ölçümler ile incelenmesi durumunda "İki Yönlü Tekrarlı Anova" analizi kullanıldı. Uç değerler analizden dışlanmadı. RDW'nin klinik sonuçları öngörme gücü ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi ve AUC değeri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilip analizlerin gerçekleştirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Versiyon 15.0, Chicago,IL.) ve R (R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.) kullanıldı.

6. BULGULAR

Bu retrospektif çalışmada, Nisan 2021 - Ağustos 2024 tarihleri arasında COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılan 758 hastadan rastgele seçilen 360 hasta incelenmiştir. Dışlama kriterleri olan üç günden kısa süreli yatış süresi olan 58 hasta, hematolojik hastalığı olan 47 hasta (RDW düzeyini etkileyebileceği için), arşiv dosyaları ve hastane bilgi sisteminden taranan verilere ulaşılamayan 109 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmada, COVID-19 PCR testi pozitif olan, yoğun bakım takibi gerektiren ve şiddetli ve kritik derecede şiddetli hastalık tanımına uyan toplam 146 hasta analiz edilmiştir (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. Çalışma akış şeması

6.1. Demografik Veriler ve Komorbiditeler

Hastaların 68'i (%46.6) kadın, 78'i (%53.4) erkekti. Hastaların yaşları ortanca 74 (63.7 - 81) olarak bulundu. Kadın ve erkek hastaların yaşları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.133$). Hastaların 72'si aşıli iken, 37'si aşısızdı ve 37 hastanın aşı durumu bilgisine ulaşılamadı. Hastaların 137'sinde en az bir ek hastalık mevcuttu. En sık görülen ek hastalıklar

sırasıyla hipertansiyon (%45.9), kardiyak hastalıklar (%45.3), diyabetes mellitus (%41.8) ve akciğer hastalıkları (%35.6) olarak tespit edildi. Hastaların demografik verileri ve ek hastalıkları Tablo 6.1’de sunulmaktadır.

Tablo 6.1. Hastaların demografik verileri ve ek hastalıkları

Cinsiyet, n (%)		
Kadın		68 (%46.6)
Erkek		78 (%53.4)
Yaş (yıl)*		
Ortanca (%25-75 persentil)		74 (63.7 - 81)
Kadın (yıl): 73.5 (67 - 83)	Erkek (yıl): 74 (59.3 - 78.8)	p = 0.133**
Min - Maks		22 - 104
Aşı, n (%)		
Var		72 (%49.3)
Yok		37 (%25.3)
Bilinmeyen		37 (%25.3)
Komorbiditeler		Hasta sayısı, n (%)
Hipertansiyon		96 (%65.8)
Kardiyak hastalıklar		67 (%45.9)
Diyabetes mellitus		66 (%45.3)
Akciğer hastalıkları		61 (%41.8)
Serebral / Nörolojik hastalıklar		52 (%35.6)
Böbrek hastalıkları		27 (%18.5)
Malignite		23 (%15.8)
Tiroid hastalıkları		20 (%13.7)
İmmüsupresif tedavi		14 (%9.6)
Postoperatif hasta		9 (% 6.2)
İmmünojik / romatolojik hastalıklar		8 (%5.5)
Karaciğer hastalıkları		7 (%4.8)
Komorbiditesi olmayan hastalar		9 (%6.2)

* Verilerin dağılımı normal olmadığı için ortanca (%25-75 persentil) değerleri verilmiştir. Min: Minimum, Maks: Maksimum

** Değişkenlerin veri dağılımı normal olmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Hastalar yoğun bakıma, semptomlarının ortaya çıkışının 7. (4-11) gününde, hastane başvurularının ise 2. (1-7) gününde kabul edildi. Yoğun bakım yatışının ilk gününde kaydedilen APACHE 2 skorları 14 (10.8-18.3) olup, APACHE 2 skoruna göre beklenen ölüm oranları %15 (15-25), SOFA skorları ise 3 (2-5) olarak kaydedildi (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Hastaların YBÜ'ye kabul günleri ve skorlamalar

	Ortanca değerler (%25-75 persentil)*
İlk semptomların başlangıcından YBÜ yatışına kadar geçen süre (gün)	7 (4 - 11)
Hastane başvurusundan YBÜ yatışına kadar geçen süre (gün)	2 (1 - 7)
APACHE 2 skoru	14 (10.8 -18.3)
APACHE 2 skoruna göre beklenen ölüm oranı (%)	15 (15 - 25)
SOFA skoru	3 (2 - 5)

*Verilerin dağılımı normal olmadığı için ortanca (%25-75 persentil) değerleri verilmiştir.

Hastaların ortalama yoğun bakım yatış süresi 12 gün olarak bulundu. 75 hastada entübasyon ihtiyacı gelişti ve entübe edilen hastaların 53'ü öldü. Entübe edilen hastaların 7'si servise, 1'i eve taburcu edildi, 14'ü ise COVID-19 PCR negatifliği sonrası non-COVID yoğun bakım ünitelerine devredildi. Entübasyon ihtiyacı olmayan 71 hastanın 54'ü servise, 5'i eve, 8'i non-COVID yoğun bakım ünitelerine devredilirken, 4 hasta öldü. Toplamda 146 hastanın 57'si hayatını kaybetti (%39). (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Yoğun bakım yatış süresi ve hastalık seyri

YBÜ yatış süresi (gün) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (%25-75 persentil)	 11.9 $\pm$ 8.3 9.5 (6 - 15)
Entübasyon ihtiyacı, n (%) Var Eve taburcu Servise devir Noncovid ybü devir Ölüm Yok Eve taburcu Servise devir Non-covid ybü devir Ölüm	 75 (%51.4) 1 (% 1.3) 7 (% 9.3) 14 (% 18.6) 53 (% 70.7) 71 (%49.6) 5 (% 7.0) 54 (% 76.1) 8 (% 11.3) 4 (% 5.6)
Mortalite, n (%) Kadın (n=68) Erkek (n=78)	 57 (%39.0) 26 (%38.2) 31 (%39.7)

Demografik ve klinik bulguların mortalite ile ilişkisine bakıldığında yaş ($p= 0.014$), ilk semptomların başlangıcından YBÜ yatışına kadar geçen süre ($p= 0.038$), hastane başvurusundan YBÜ yatışına kadar geçen süre ($p= 0.015$), APACHE 2 skoru ($p<0.001$), APACHE 2 skoruna göre beklenen ölüm oranı ($p<0.001$), SOFA skoru ($p<0.001$), entübasyon ihtiyacı varlığı ($p<0.001$) ölen hastalarda anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Cinsiyet ve YBÜ yatış süresinin mortaliteye anlamlı etkisi olmadığı görüldü. Aşılı hastalarda ölüm riski %34 azalmış olmakla birlikte, mortalite oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0.088$, RR: 0.66, %95 GA: 0.53-0.82) (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Demografik ve klinik veriler ile mortalite ilişkisi

	Hayatta kalan (n=89)	Ölen (n=57)	p Değeri ^a
Cinsiyet (n)			$p = 0.852^b$
Kadın	42	26	RR: 0.976
Erkek	47	31	(%95 GA: 0.752, 1.26)
Yaş (yıl)*	72 (59 - 80)	76 (69 - 84)	0.014
Aşı (n) **			$p = 0.088^b$
var	49	23	RR: 0.66
yok	19	18	(%95 GA: 0.53 – 0.82)
İlk semptomların başlangıcından YBÜ yatışına kadar geçen süre (gün)*	7 (3.75 - 10)	9 (4.5 - 12.5)	0.038
Hastane başvurusundan YBÜ yatışına kadar geçen süre (gün)*	2 (1 - 4)	3 (2 - 10)	0.015
APACHE 2 skoru*	13 (9.5 - 17)	16 (13 - 20.5)	<0.001
APACHE 2 skoruna göre beklenen ölüm oranı (%)*	15 (11.5 - 25)	25 (15 - 40)	<0.001
SOFA skoru*	3 (2 - 4)	5 (3 - 6)	<0.001
YBÜ yatış süresi (gün)*	9 (6 - 12)	11 (7 - 16)	0.06
Entübasyon ihtiyacı (n)			$p < 0.001^b$
var	22	53	RR: 3.22
yok	67	4	(%95 GA: 2.25- 4.59)

* Verilerin dağılımı normal olmadığı için ortanca (%25-75 persentil) değerleri verilmiştir.

** Veri kaybı sebebiyle 109 hasta analize dahil edilebilmiştir.

a. Değişkenlerin veri dağılımı normal olmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

b. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır. RR: Relatif risk, GA: Güven aralığı

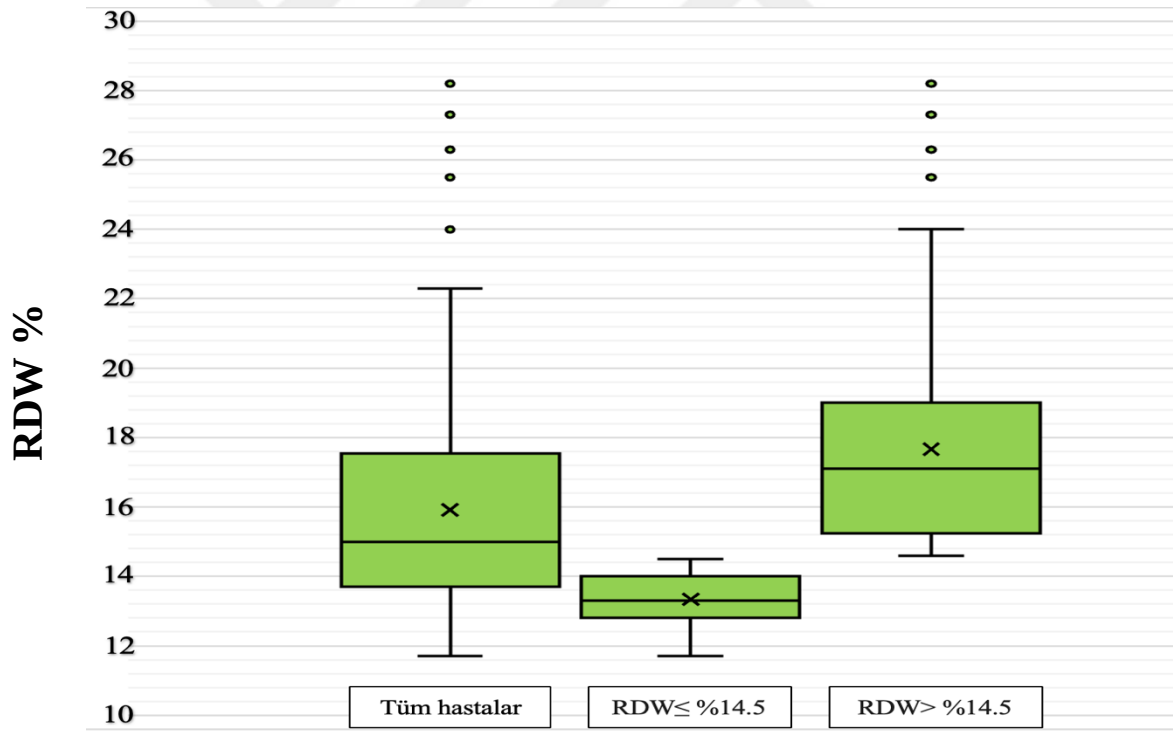
6.2. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) Değerlerinin Analizi

Hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edildikleri ilk gün yapılan RDW ölçümlerinin ortanca değeri %15 (13.7-17.6) olarak hesaplandı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarı tarafından kabul edilen üst sınır olan %14.5'e göre sınıflandırdığımızda 87 hastada RDW yüksek (>%14.5) olarak tespit edildi (Tablo 6.5) (Şekil 6.2).

Tablo 6.5. Yatış günü RDW değerleri

	(n=146)	RDW ≤%14.5 (n=59) (%40.4)	RDW >%14.5 (n=87) (%59.6)
Ortanca* (%) (%25-75 persentil)	15 (13.7 – 17.6)	13.3 (12.8-14)	17.1 (15.3-19)

*Verilerin dağılımı normal olmadığı için ortanca (%25-75 persentil) değerleri verilmiştir.



Şekil 6.2. Yatış günü RDW değerleri

(Veriler ortalama± SS, ortanca, %25 ve %75 persentil, uç değerler olarak verilmiştir.)

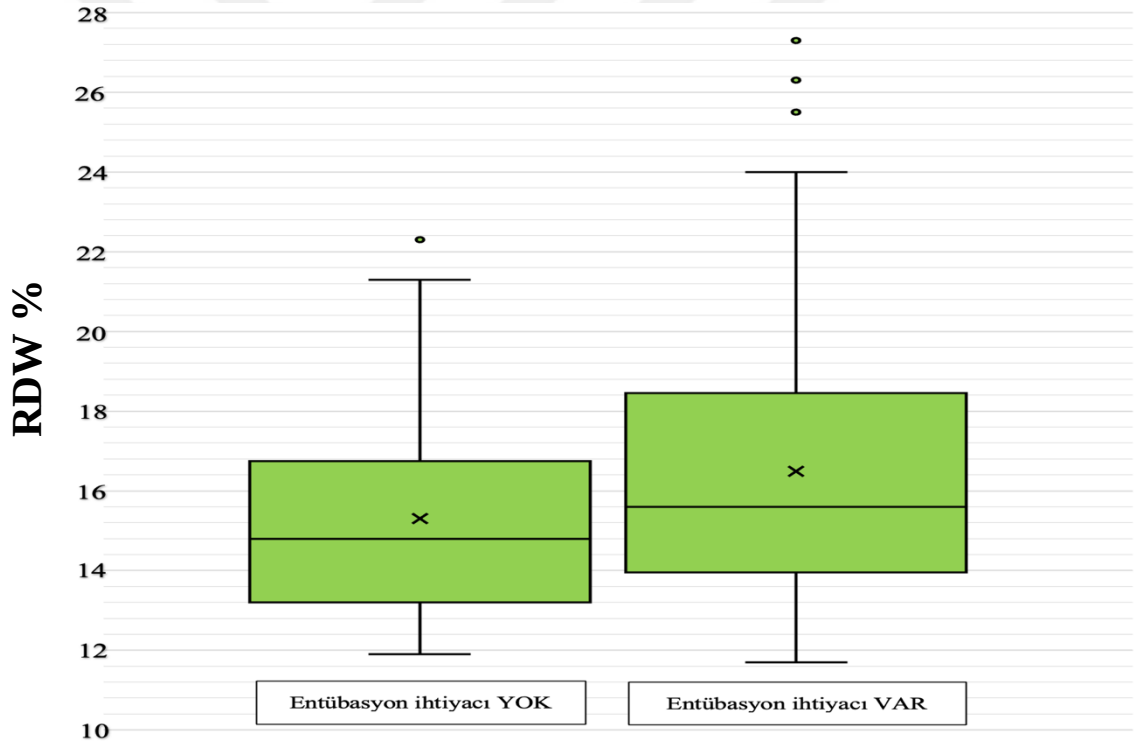
Yoğun bakım ünitesine yatış günündeki RDW değeri ile entübasyon ihtiyacı ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Entübasyon ihtiyacı olan hastalarda RDW değeri %15.6 (13.9-18.4) iken, entübasyon ihtiyacı olmayan hastalarda bu değer %14.8

(13.2-16.8) olarak hesaplandı (p=0.022) (Tablo 6.6) (Şekil 6.3). Benzer şekilde, hayatını kaybeden hastalarda RDW değeri %15.6 (14-19.2) iken, hayatta kalan hastalarda bu değer %14.8 (13.3-17) olarak tespit edildi (p=0.016) (Tablo 6.7) (Şekil 6.4).

Tablo 6.6. Yatış RDW değerleri - Entübasyon ihtiyacı ilişkisi

Entübasyon İhtiyacı	YOK (n=71) (%48.6)	VAR (n=75) (%51.4)	p değeri *
RDW % – yatış			
Ortalama ± SS	15.3 ± 2.8	16.5 ± 3.4	0.022
Ortanca (%25-75 persentil)	14.8 (13.2-16.8)	15.6 (13.9-18.4)	

*Değişkenlerin veri dağılımı normal olmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır



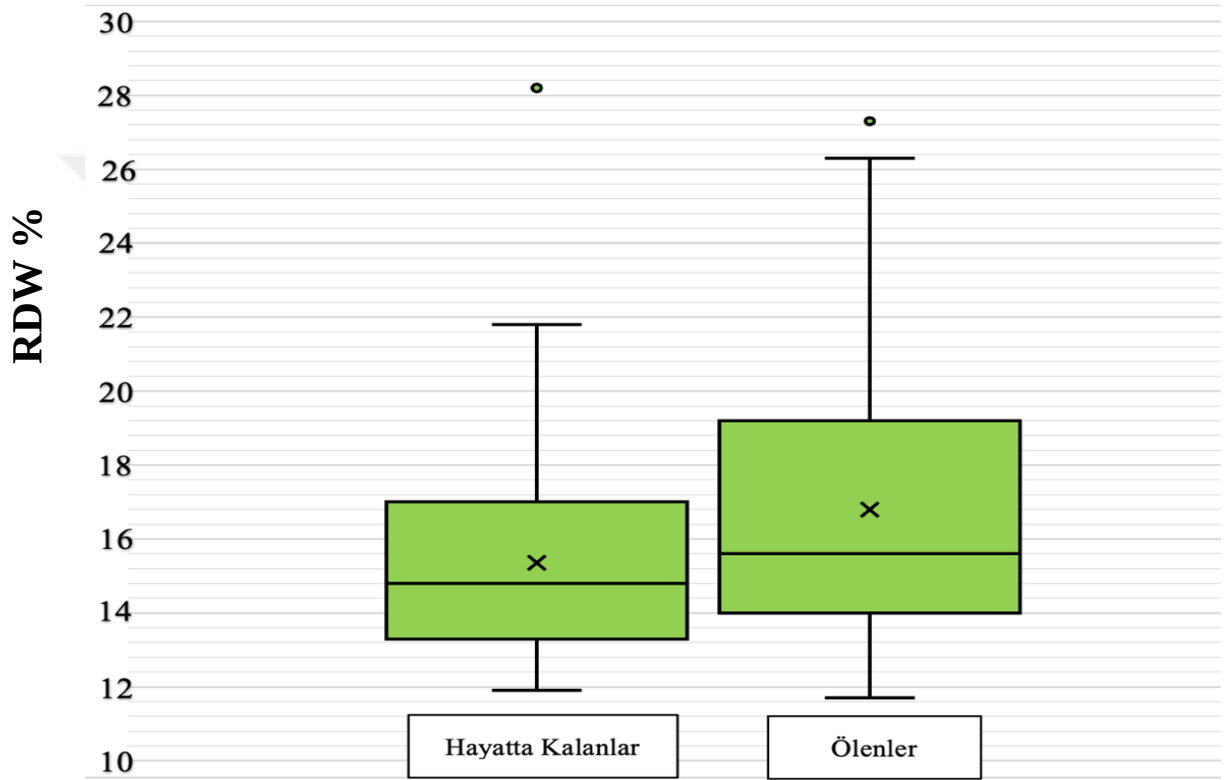
Şekil 6.3. Yatış RDW değerleri (%)- Entübasyon ihtiyacı ilişkisi

(Veriler ortalama± SS, ortanca, %25 ve %75 persentil, uç değerler olarak verilmiştir.)

Tablo 6.7. Yatış RDW değerleri - Mortalite ilişkisi

	Hayatta kalanlar (n=89) (%61.0)	Ölenler (n=57) (%39.0)	p değeri *
RDW % - kabul			
Ortalama $\pm$ SS	15.4 $\pm$ 2.7	16.8 $\pm$ 3.63	0.016
Ortanca (%25-75 persentil)	14.8 (13.3-17)	15.6 (14-19.2)	

*Değişkenlerin veri dağılımı normal olmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.



Şekil 6.4. Yatış RDW değerleri - Mortalite ilişkisi

(Veriler ortalama $\pm$ SS, ortanca, %25 ve %75 persentil, uç değerler olarak verilmiştir.)

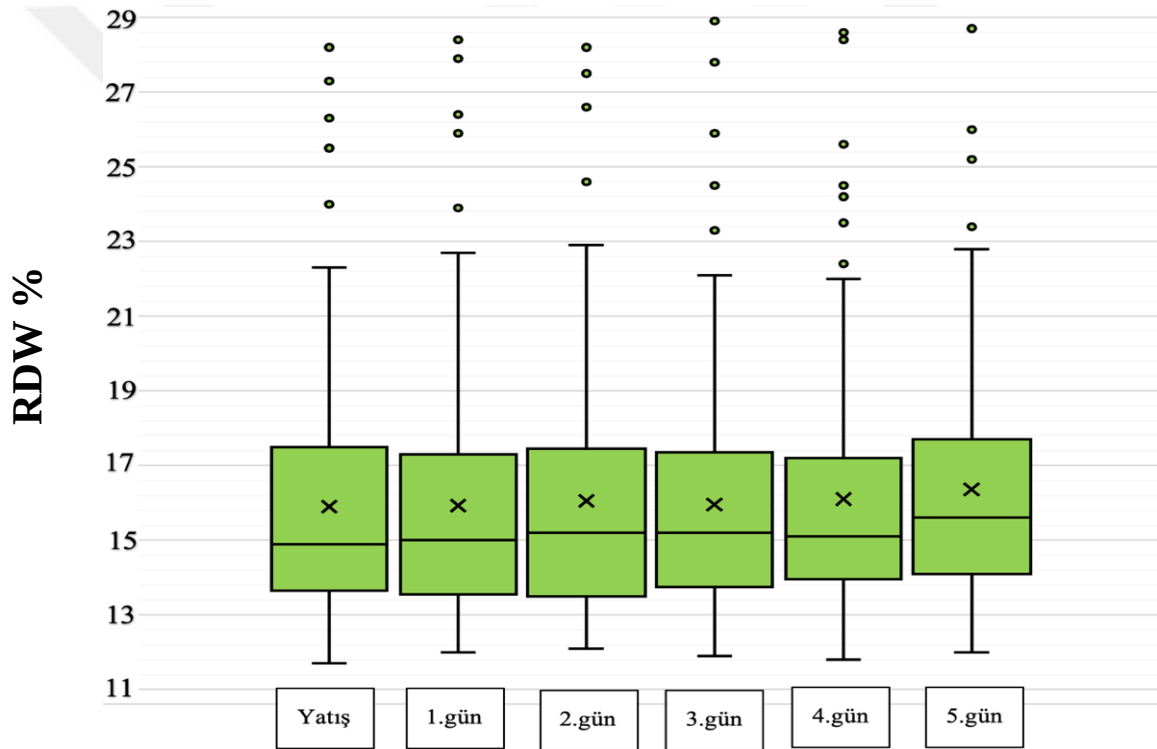
Eritrosit dağılım hacmi değerlerinin hastaların yoğun bakıma kabulünden itibaren 5 günlük süreçteki değişimleri, bu değişimlerin entübasyon ihtiyacı ve hasta sonuçları (hayatta kalma veya ölüm) ile ilişkisi incelendi. Veri kaybı olması sebebiyle analize 146 hastanın 107'sı dahil edilebildi. Yoğun bakım ünitesine kabul değerinin düzeyinden bağımsız olarak, RDW'nin zaman içinde anlamlı bir şekilde değişim gösterdiği tespit edildi ($p=0.004$, $F:4.650$) (Tablo 6.8) (Şekil 6.5).

Tablo 6.8. RDW değerlerinin zaman içinde değişimi ve istatistiksel analizi (n= 107)

ZAMAN (gün)	ORTALAMA	SS	RDW – Zaman etkileşimi*
Yatış	15.9	0.3	p = 0.004 F: 4.650**
1	16.0	0.3	
2	16.1	0.3	
3	16.0	0.3	
4	16.2	0.3	
5	16.4	0.3	

* ANOVA analizi - Within-Subjects Effects (zaman içindeki etkiler) (Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmıştır.)

**F değeri, gruplar arasındaki ortalamaların farklılıklarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını göstermek için kullanılan sonuç değeridir. Varyans analizi temeline dayanır ve gruplar arasındaki varyansın, gruplar içi varyansa oranını ifade eder. F değeri ne kadar büyükse, gruplar arasındaki farklılıklar o kadar belirgindir. P değeri, F değerinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını gösterir.



Şekil 6.5. RDW değerlerinin zaman içinde değişimi

(Veriler ortalama± SS, ortanca, %25 ve %75 persentil, uç değerler olarak verilmiştir.)

Entübasyon ihtiyacı olan hastalarda ve ölen hastalarda RDW değerleri zamanla anlamlı artış gösterirken (sırasıyla p=0.006, p=0.003), entübasyon ihtiyacı olmayan hastalar ile hayatta kalan hastalarda RDW değerleri anlamlı değişim göstermedi (sırasıyla p=0.4, p=0.247).

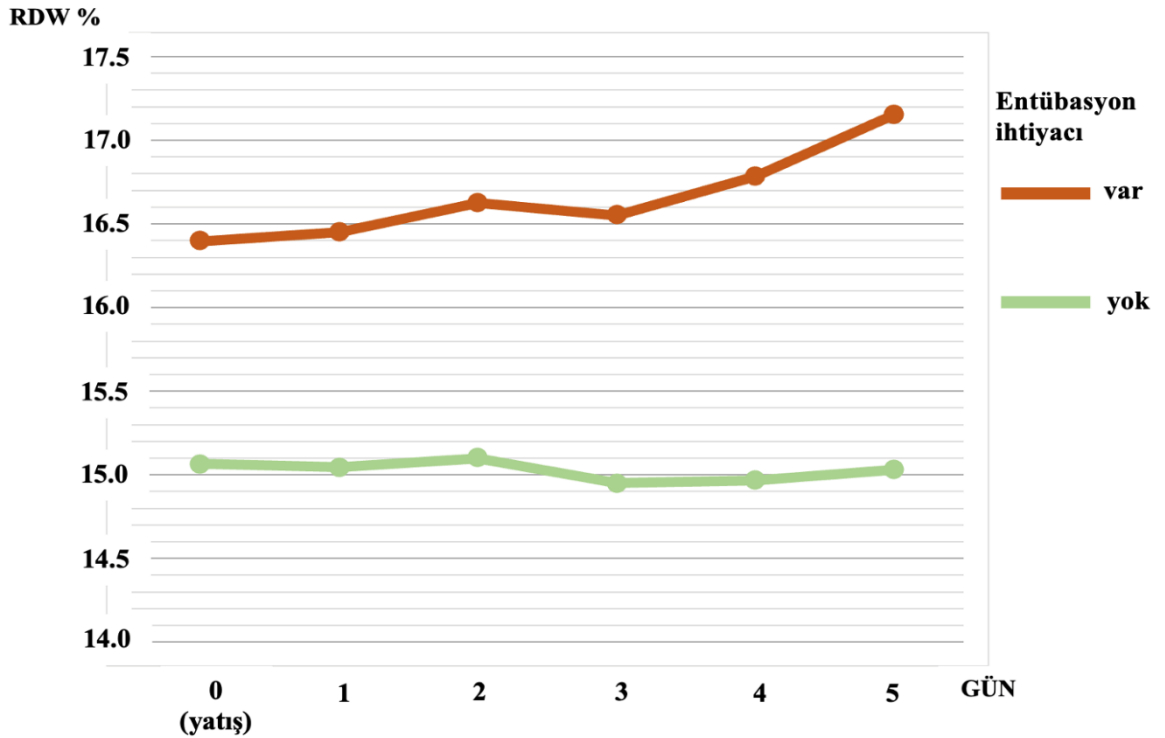
RDW'nin zaman içindeki değişiminin entübasyon ihtiyacı ve hasta sonuçları (hayatta kalma / ölüm) ile ilişkisi gruplar arasında karşılaştırmalı olarak analiz edildiğinde istatistiksel

olarak anlamlı farklılıklar olduğu tespit edildi (entübasyon ihtiyacı için $p=0.014$, $F:6.25$; mortalite için $p=0.007$, $F:7.700$) (Tablo 6.9, Şekil 6.6) (Tablo 6.10, Şekil 6.7).

Tablo 6.9. RDW değerlerinin entübasyon ihtiyacı açısından gruplar arası karşılaştırmaları – ANOVA analizi

ZAMAN (gün)	ENTÜBASYON YOK (n=40)		ENTÜBASYON VAR (n=67)		Between-Subjects Effects*
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yatış	15.1	3.0	16.4	3.5	$p = 0.014$ $F: 6.25$
1	15.0	3.0	16.5	3.5	
2	15.1	3.2	16.6	3.6	
3	14.9	3.1	16.6	3.5	
4	15.0	3.1	16.8	3.6	
5	15.0	3.1	17.2	3.6	
Within-Subjects Effects *	$p = 0.4$ $F: 0.919$		$p = 0.006$ $F: 4.45$		

* Between-Subjects Effects (Gruplar arası etkiler) / Within-Subjects Effects (Her bir grup içinde zaman içindeki etkiler), Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmıştır.

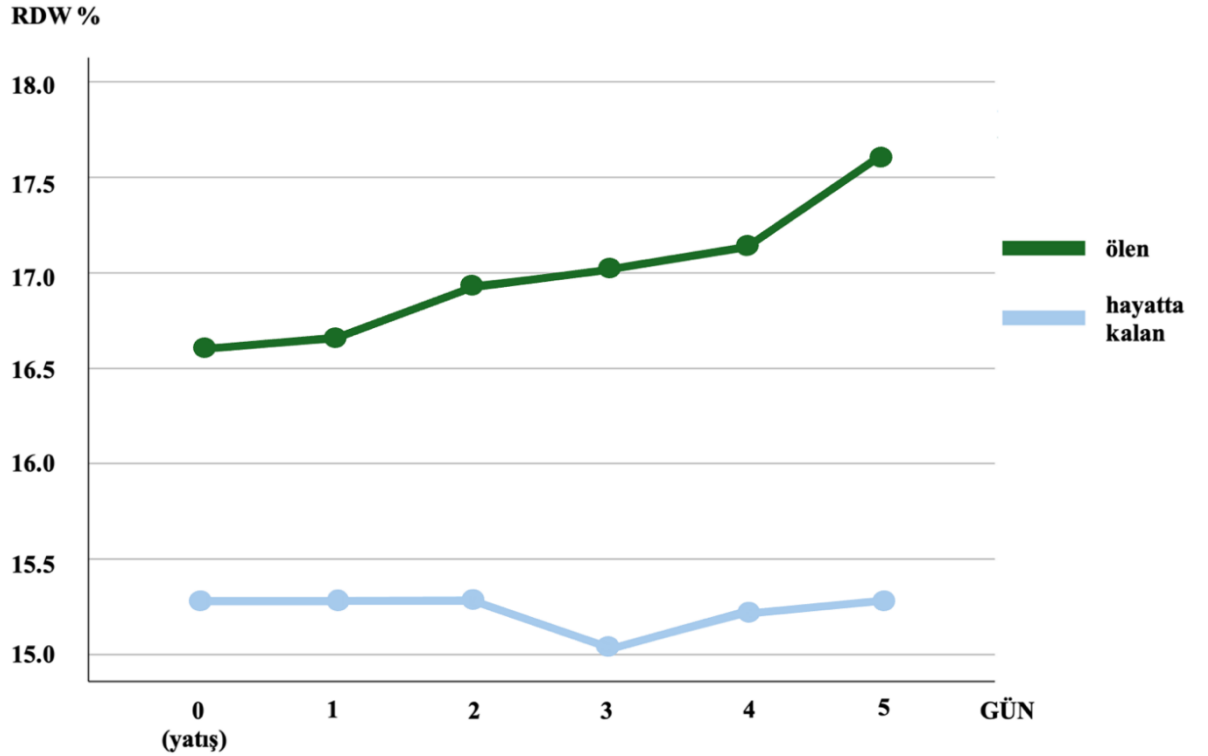


Şekil 6.6. Entübasyon ihtiyacı olan ve olmayan hastalarda RDW değerlerinin zaman içindeki seyri

Tablo 6.10. RDW değerlerinin mortalite açısından gruplar arası karşılaştırmaları – ANOVA analizi

	HAYATTA KALANLAR (n=57)		ÖLENLER (n=50)		Between-Subjects Effects*
ZAMAN (gün)	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yatış	15.3	2.9	16.6	3.7	p = 0.007 F: 7.700
1	15.3	2.8	16.6	3.8	
2	15.3	2.9	16.9	3.9	
3	15.0	3.1	17.0	3.6	
4	15.2	2.8	17.1	3.9	
5	15.3	2.8	17.6	3.8	
Within-Subjects Effects *	p = 0.247 F: 1.413		p = 0.003 F: 5.969		

* Between-Subjects Effects (Gruplar arası etkiler) / Within-Subjects Effects (Her bir grup içinde zaman içindeki etkiler), Greenhouse-Geisser düzeltmesi uygulanmıştır.



Şekil 6.7. Ölen ve hayatta kalan hastalarda RDW değerlerinin zaman içindeki seyri

Başka çalışmalarda COVID-19 hastalık seyri ve prognozu için anlamlı olduğu gösterilen laboratuvar sonuçları, bazı klinik parametreler ve yoğun bakım skorlamaları, yatış günü ölçülen RDW değeri $\leq$ %14.5 ve $>$ %14.5 olan hastalar arasında farklılık gösterip göstermediğini

anlamak için kategorik olarak analiz edildi. RDW> %14.5 olan hastalarda interlökin-6 (p=0.049), prokalsitonin (p=0.019), alkalen fosfataz (p<0.001) ve PaO₂/FiO₂ oranı (p=0.006) anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, albümin değeri daha düşük bulundu. Diğer laboratuvar parametrelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. Laboratuvar parametrelerinin yatış günü RDW düzeyine göre kategorik olarak analizi

(Dağılımı normal olan veriler (a) ile işaretlenmiştir. Dağılımı normal olan veriler ortalama±SS olarak, dağılımı normal olmadığı veriler ise ortanca (%25-75 persentil) olarak verilmiştir.)

DEĞİŞKEN (Yatış değerleri)	RDW ≤%14,5 (n=59)	RDW >%14,5 (n=87)	p Değeri
İnterlökin- 6 (pg/mL)	39.5 (10-83.4)	53.6 (19-129)	0.049 ^b
Ferritin (ng/mL)	513.4 (340-937)	382.4 (181-1176)	0.137 ^b
C- reaktif protein (mg/L)	94.1 (61.2-139)	98.6 (50.2-187)	0.382 ^b
Prokalsitonin (ng/mL)	0.2 (0.1-0.6)	0.4 (0.2-1.2)	0.019 ^b
Lökosit sayısı (*10 ⁹ /L)	8.9 (6.9-12)	10 (6.9-13.7)	0.257 ^b
Nötrofil sayısı (*10 ⁹ /L)	8.0 (5.9-10.1)	8.4 (5.7-12.1)	0.256 ^b
Lenfosit sayısı (*10 ⁹ /L)	0.8 (0.5-1.3)	0.8 (0.4-1.2)	0.326 ^b
N/L oranı (%)	10.2 (5.9-15.4)	11.4 (7.3-22.4)	0.185 ^b
Alkalen fosfotaz (U/L)	59 (51-74.5)	81 (65.5-127)	<0.001 ^b
Laktat dehidrogenaz (U/L)	361 (293-478)	352 (253-501)	0.654 ^b
Trombosit (*10 ⁹ /L)	240 (166-271)	217 (162-330)	0.780 ^b
PaO ₂ / FiO ₂ oranı (%)	105.5 (71.7-170)	145 (103-196)	0.006 ^b
Laktat (mmol/L) (arter kan gazında)	1.2 (0.8-1.6)	1.2 (0.9-1.8)	0.374 ^b
Albümin ^a (g/L) (ortalama ± SS)	33.4 ± 5.0	30.0 ± 5.6	<0.001 ^c

b. Değişkenlerin veri dağılımı normal olmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

c. Albümin değer verileri normal dağılım gösterdiği için Student's testi kullanılmıştır.

Yüksek RDW (>%14.5), 1.21 kat artmış entübasyon riski ile ilişkiydi. Ancak iki grup arasında entübasyon ihtiyacı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (RR: 1.21, %95 GA: 0.87-1.68, p=0.264). RDW>%14.5 olan hastalarda APACHE 2 skoru (p=0.015)

ve APACHE 2 skoruna göre beklenen ölüm oranı ($p=0.011$) değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunurken yoğun bakım yatış süresi, ilk semptomların başlangıcından YBÜ yatışına kadar geçen süre ve SOFA skoru açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Yine yüksek RDW (>14.5), ölüm riskinde 1.26 kat artış ile ilişkiliydi. Ancak iki grubun ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p=0.082$) (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. Klinik parametrelerin ve skorlamaların yatış günü RDW düzeyine göre kategorik olarak analizi

(Dağılımı normal olan veriler (a) ile işaretlenmiştir. Dağılımı normal olan veriler ortalama $\pm$ SS olarak, dağılımın normal olmadığı veriler ise ortanca (%25-75 persentil) olarak verilmiştir.)

DEĞİŞKEN (Yatış değerleri)	RDW $\leq 14,5$ (n=59)	RDW $> 14,5$ (n=87)	p Değeri
Entübasyon ihtiyacı (n, %) Var Yok	27 (%45.8) 32 (%54.2)	48 (%55.2) 39 (%44.8)	$p = 0.264^b$ RR: 1.21 (%95 GA: 0.87-1.68)
Yatış süresi (gün)	9 (7-15)	10 (6-13)	0.639 ^a
İlk semptomların başlangıcından YBÜ yatışına kadar geçen süre (gün)	7 (4-10)	7 (4-13)	0.995 ^a
APACHE 2 skoru	13 (9-16.5)	15 (12-19)	0.015 ^a
APACHE 2 skoruna göre beklenen ölüm oranı (%)	15 (8-25)	15 (15-25.6)	0.011 ^a
SOFA skoru	3 (2-5)	3 (2-5)	0.550 ^a
Mortalite (n, %) Ölüm Yaşam	18 (%30.5) 41 (%69.5)	39 (%44.8) 48 (%55.2)	$p = 0.082^b$ RR: 1.26 (%95 GA: 0.98-1.62)

a. Değişkenlerin veri dağılımı normal olmadığı için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

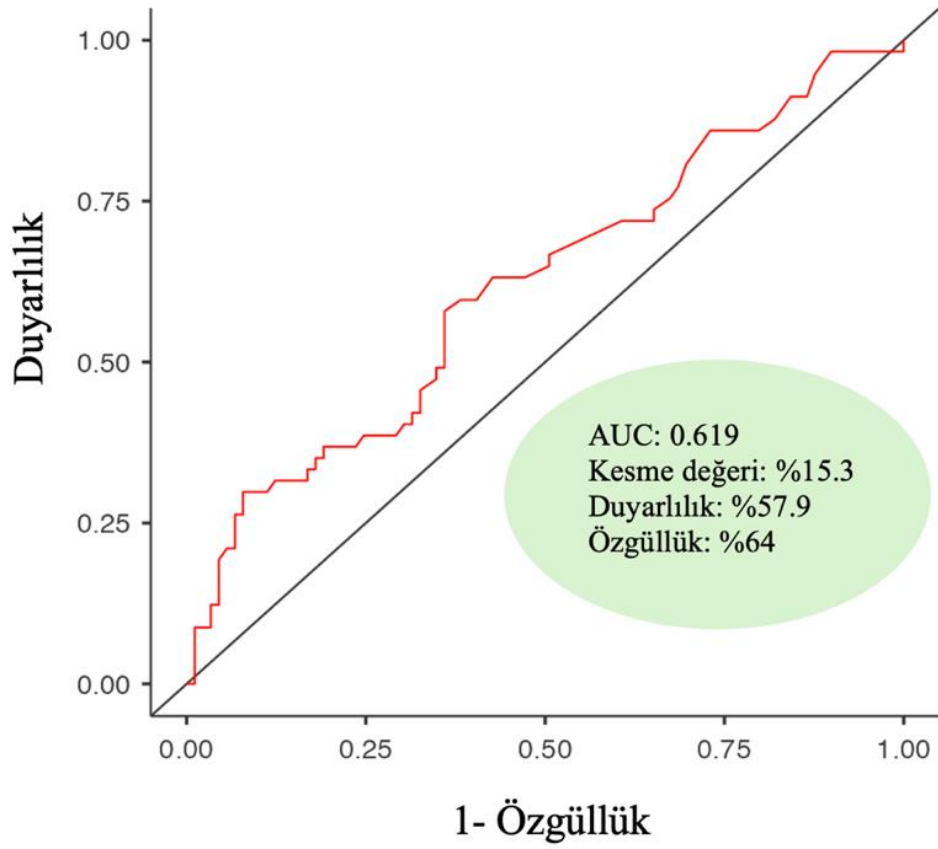
b. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır. RR: Relatif risk, GA: Güven aralığı

Çalışmamızda, kabul anında ölçülen RDW değerinin mortalite ve entübasyon ihtiyacı için prognostik gücünü değerlendirmek ve en iyi performans gösteren kesme değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır (Tablo 6.13). RDW'nin mortaliteyi öngörmedeki performansı AUC (eğri altı alan) değeri 0.619 (%95 GA: 0.524–0.714) olarak hesaplanmış ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (DeLong's z-testi, $p=0.014$). Youden indeksine göre belirlenen optimal kesme değeri %15.3 olup, bu değer duyarlılık %57.9 ve özgüllük %64.0 olarak saptanmıştır. RDW'nin entübasyon ihtiyacını öngörmedeki AUC değeri 0.610 (%95 GA: 0.518–0.701) olarak hesaplanmış ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

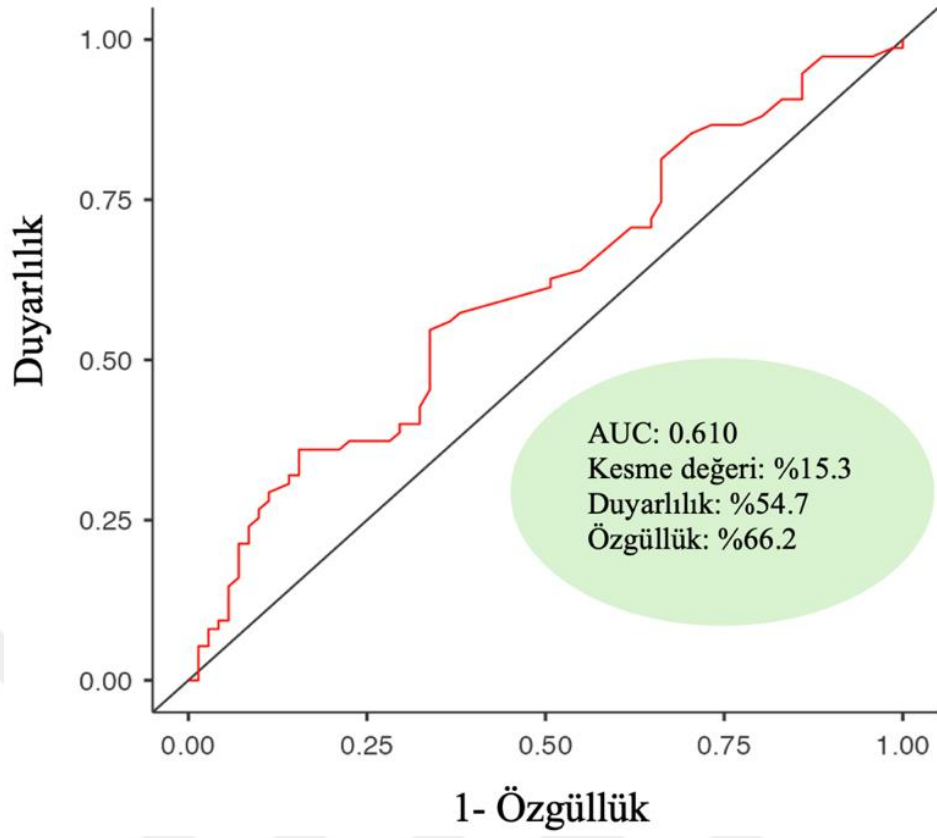
(DeLong's z-testi, $p=0.019$). Youden indeksi kullanılarak belirlenen optimal kesme değeri %15.3 olup, bu değerin duyarlılık %54.7 ve özgüllük %66.2 olarak saptanmıştır.

Tablo 6.13. RDW'nin Klinik Sonuçları Öngörmedeki Tanısal Performansı ve Kesme Değeri Analizi (ROC Analizi Sonuçları)

	AUC	%95 Güven Aralığı	p Değeri	RDW Kesme Değeri	Duyarlılık	Özgüllük
Mortalite	0.619	0.524–0.714	0.014	%15.3	%57.9	%64
Entübasyon İhtiyacı	0.610	0.518–0.701	0.019	%15.3	%54.7	%66.2



Şekil 6.8. Mortalite – Yatış günü RDW değeri (%): ROC eğrisi



Şekil 6.9. Entübasyon ihtiyacı – Yatış günü RDW değeri (%): ROC eğrisi

7. TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi, modern tıp tarihinin en büyük küresel sağlık krizlerinden birisidir. Hastalık ortaya çıktığı günden bu yana virüsün yayılımı, yeni varyantların oluşumu, klinik tablosu ve seyri, klinik tablonun önceden tahmin edilerek uygun triajın yapılması, değişik tedavi seçenekleri, mortalite oranları, hastalık sonrası devam eden belirti ve şikayetler derinlemesine incelenmiş ve incelenmeye devam etmektedir. Aşıların geliştirilmesi ve yaygın olarak uygulanması, pandeminin kontrol altına alınmasında önemli bir rol oynamış olmakla birlikte, aşılama oranlarının istenilen hızla arttırılamaması, aşı temin olanaklarının yetersizliği ve aşı reddi gibi nedenler ile hastalığın eradikasyonu mümkün olamamıştır. Sonuçta virüs mutasyonlara uğrayarak yeni varyantlar oluşturmaya devam etmektedir. Ancak çok büyük kitlelerin aşılanmış olması veya aktif immunizasyonu sonucunda hastalığın mortalitesi önemli oranda azalmıştır. Mortalitedeki bu azalmaya karşın mutasyonların devam ediyor olması, virülansı ve oluşturduğu hastalık şiddeti daha yüksek olan yeni varyantların ortaya çıkma olasılığının devam etmesine yol açmaktadır. Dolayısı ile yaşananların iyi analiz edilmesi ve buna göre stratejiler oluşturması olası yeni COVID-19 alevlenmeleri veya benzeri salgınlar için şimdiden hazırlıklı olmamızı sağlayacaktır.

Yoğun bakımdaki birçok hastalıkta olduğu gibi COVID-19'da da hastalığın erken tanınması, uygun tedavilerin uygun ortamlarda hızla yapılabilir hale gelmesinin mortalitenin azaltılmasına katkısının yanında hastalığın uzamış semptomlar ve hayat kalitesi düşüşlerine neden olmamasının temel yöntemi olduğu açıkça ortaya koyulmuştur (64, 65). Hastalığın ilerlemesini ve sonuçlarını öngörebilen belirteçlerin tanımlanması, riskli hastaların erken belirlenmesi, kaynakların doğru kullanımı ve hasta yönetiminin optimizasyonu için gereklidir. Güvenilir ve erken yönlendirme potansiyeline sahip bio-belirteçler ile ilgili arayışlar, tüm hastalıklarda olduğu gibi COVID-19 için de devam etmektedir. Bu amaçla yoğun bakımlarda COVID-19 için de kullanılabilecek birçok skorlama sistemleri veya belirteçler mevcuttur. Bunlara ek olarak COVID-19 pandemisi sırasında lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, interlökin (IL)-6, D-dimer, troponin, kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrojenaz benzeri belirteçler erken öngörü oluşturulması için değerlendirilmiştir (66, 67).

Eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) kolay ulaşılabilir, ucuz ve rutin bir laboratuvar parametresi olması, onun özellikle kaynak kısıtlı ortamlarda değerli bir prognostik araç haline

gelme potansiyelini yaratmaktadır. Bu retrospektif çalışmada, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen şiddetli ve kritik derecede şiddetli COVID-19 hastalarında eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) prognostik rolü incelendi. Eritrosit dağılım genişliği (RDW), kırmızı kan hücresi boyutundaki heterojenliği yansıtır. Sistemik inflamasyon, bozulmuş eritropoez, oksidatif stres ve doku hipoksisinden etkilenebilir. Tüm bu faktörler, şiddetli COVID-19'un patofizyolojik özellikleriyle de örtüşmektedir.

Çalışmamızın birincil sonucu olarak, yatış sırasında kaydedilen RDW düzeylerinin yüksek olmasının ve RDW'nin yoğun bakım ünitesindeki yatış sürecinde artış göstermesinin mortalite artışı ile ilişkili olduğunu tespit ettik.

Jiao Gong ve ark. çok merkezli retrospektif araştırmalarında, şiddetli hastalığı olmayan 372 COVID-19 hastası 15 gün boyunca takip etmişlerdir. Takip sırasında şiddetli hastalık gelişen ve gelişmeyen 2 grubun başlangıç RDW değerlerini karşılaştırdıklarında, şiddetli hastalık gelişen grup (n=28, ortanca (IQR): %12.8 (12.3–13.1)) ile gelişmeyen grup (n=161, ortanca (IQR): %12.2 (11.8–12.7)) arasında anlamlı farklılık olduğunu tespit etmişlerdir (p=0.01) (68). Çalışma metodolojisinde verilen şiddetli hastalık tanımı DSÖ tarafından yayınlanan tanımla örtüşmekte ve bizim hasta grubumuz ile uyuşmaktadır (şiddetli hastalık: koşullardan en az 1'ini karşılayan durum: (1) nefes darlığı (solunum hızı ≥ 30 nefes/dk); (2) arteriyel oksijen saturasyonu (dinlenme durumu) ≤ 93 ; (3) PaO_2 / FiO_2 oranı ≤ 300 mmHg). Bu sonuçlar yoğun bakım hastalarından oluşan hasta popülasyonumuzun ortanca RDW değerinin (n=146, ortanca (%25-75 persentil): %15 (13.7-17.6)) normal değerlerden yüksek olması (>14.5) ile uyuşmaktadır.

Lorente ve ark. yoğun bakım ihtiyacı olan 143 COVID-19 hastasını inceledikleri prospektif gözlemsel çalışmalarında, ölen (n=25) hastaların yatış sırasındaki RDW değerinin hayatta kalan hastalara (n=118) kıyasla daha yüksek olduğunu göstermişler (sırasıyla ortanca (p25–75); %14.1 (13.3–16.1), %13.3 (12.5–14.5), p = 0.001) (69). Bu çalışma yoğun bakım hastalarını içermesi ve prospektif dizaynı dolayısıyla çalışma bulgularımız için güçlü bir destekçidir. Ancak RDW kesim değerinin %14.5'dan daha düşük olarak kabul edilmesinin daha doğru olabileceğini de ima etmektedir.

Malesef RDW değeri ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma yoğun bakım hastaları üzerinde yapılmamıştır. Bellan ve ark. acil servise başvuru, COVID-19 tanısı alan ve hastaneye yatış ihtiyacı olan 664 hastayı retrospektif olarak analiz etmişlerdir.

Hastaneye yatış anında ölçülen ortalama RDW'nin hayatta kalan (%13.3 (12.7-14.4)) ve ölen (%14.5 (13.5-15.9)) hastalar arasında anlamlı farklılık gösterdiğini tespit etmişlerdir ($p<0.0001$) (70). Bu çalışmaya dahil edilen hastaların sadece küçük bir kısmı yoğun bakım ünitesine alınarak takip edilmiş olmakla birlikte toplam hasta sayısının oldukça yüksek olması nedeni ile COVID-19'lu hastalarda başlangıçta yüksek olan veya günler içinde artış gösteren RDW değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğunu desteklemekte, ve bu bulgunun tüm COVID pozitif hastalara genelleştirilebilir nitelikte olduğunu göstermektedir.

COVID-19 ile RDW değeri arasındaki ilişkiyi zamansal seyirdeki değişim açısından değerlendiren çalışmalar görece daha azdır. Foy ve ark. 1641 COVID-19 hastasının retrospektif analizini yaptıkları araştırmalarında başlangıç RDW değerinin ölen hastalarda hayatta kalanlara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (sırasıyla ortalama $\pm$ SD: %15 $\pm$ 2.2; %13.8 $\pm$ 1.8; $p<0.001$). Aynı zamanda başlangıç RDW değerine göre (yüksek RDW: >14.5 , normal RDW: ≤ 14.5) 2 gruba ayırdıkları hastaları, RDW değerlerinin yatıştan sonraki seyrine göre de gruplandırarak mortalite değerlendirmeleri gerçekleştirmişler. Başlangıç RDW değeri normal olan hastalarda %11 mortalite gerçekleşirken yüksek olan hastalarda mortalitenin %31 olduğunu (RR: 2.73 (95% CI, 2.52-2.94) $p<0.001$) tespit etmişler ve ilk RDW değerinin yüksek olmasının özellikle ilk 48 saatteki mortaliteyi belirgin olarak arttırdığını göstermişlerdir. Aynı zamanda yatış sürecinde artan RDW, yatış günü RDW düzeyinden bağımsız olarak tüm hastalar için mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Kabul sırasında RDW değeri normal olan hastalar arasında, yatış ve taburculuk arasında RDW değerinde %0,5'ten fazla artış olanlarda mortalite oranı %24 (95% CI %18-%30) iken, stabil RDW değerine sahip olanlarda bu oran %6 olarak bulunmuş (95% CI %4-%8). Kabul sırasında RDW'si yüksek olan hastalarda ise, takip sırasında RDW'de daha fazla artış %40'lık (95% CI %33-%47) bir mortalite oranıyla ilişkilendirilirken, stabil yüksek RDW %22'lik (95% CI %18-%26) bir mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir (71). Foy ve ark.'nın araştırması, yüksek hasta sayısı, dört farklı merkezde yürütülmüş olması, 7 günlük takip süresi analizi, RDW'nin mortalite üzerindeki etkisini hem statik (başlangıç değeri) hem de dinamik (seyir) olarak incelemesi ile güçlü bir çalışmadır. Bulgularımız, bu çalışma ile önemli bir uyum içindedir. Ancak, çalışmamızın YBÜ hastalarına odaklanması, RDW'nin kritik hastalardaki rolünü daha kesin bir şekilde tanımlamamızı sağlamıştır.

Guaní-Guerra ve ark. 323 hastayı inceledikleri retrospektif çalışmalarında, başlangıç ve taburculuk/ölüm öncesi RDW değerleri incelenmiş, hem başlangıç hem son RDW değerlerinin ölen hastalarda ($n=174$, sırasıyla başlangıç, son ortalama (IQR): %13.6 (%12.9–14,4); %14.6 (12.7–15.6)) hayatta kalanlardan ($n=149$, sırasıyla başlangıç, son ortalama (IQR): %13 (12.3–

13.7); %12.9 (12.2–13.5)) anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (sırasıyla $p < 0.001$; $p < 0.001$). RDW'nin yatış sırasındaki seyri ise başlangıç ve son RDW değerleri arasındaki fark karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Ölen hastaların RDW değerleri anlamlı derecede artış gösterirken (Δ : +1.0, $p < 0.001$), hayatta kalan hastaların RDW değerlerinde azalma olduğu (Δ : -0.1, $p = 0.005$) tespit edilmiştir (72). Lanini ve ark. ise 379 Covid-19 hastasını inceledikleri prospektif kohort çalışmalarında 9 tam kan sayımı parametresini 21 gün boyunca takip etmişler ve bu değerlerin ölen ve hayatta kalan hastalar arasındaki farkının değişimini incelemişlerdir. İlk günden itibaren, ölen hastaların RDW değerleri ortalamasının hayatta kalan hastalardan daha yüksek olduğunu ($p = 0.004$) ve 21. güne kadar bu farkın artarak devam ettiğini göstermişlerdir (21. günde $p < 0.001$). Hayatta kalanlarda ortalama RDW yüzdeleri istikrarlı bir şekilde normal aralıkta seyrederken, ölenlerde takip sonunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilemese bile artan bir seyir gözlenmiştir (73). Bu çalışmada ölen hasta grubunun RDW değerinin günler içindeki artışının istatistiksel olarak anlamlı bulunamamasının sebebi, kesme değerinin diğer tüm çalışmalardan daha yüksek (%16) belirlenmesi ile ilişkili olabilir. Guaní-Guerra ve ark. ile Lanini ve ark.'nın çalışmaları hasta popülasyonunun yoğun bakım ile sınırlı olmaması ve seyirdeki değişiklikleri değerlendirme yöntemlerinin farklı olması sebebiyle çalışmamızdan ayrılsa da sonuçlarımızı olumlu yönde desteklemektedir.

RDW başlangıç değerinin yüksek olmasının ve süreç içindeki artış göstermesinin mortalite artışı göstergesi olduğu bu araştırmalarda da, bizim araştırmamızda olduğu gibi teyid edilmiştir. Sonuç olarak, RDW'nin statik durumu ve dinamik değişimi, özellikle yoğun bakım hastalarında mortalite için öngörücü bir belirteç olarak kullanılabilir.

Çalışmamızın bir diğer sonucu, entübasyon ihtiyacı olan hastaların yatış günü RDW değerlerinin entübasyon ihtiyacı gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek olması ve entübasyon ihtiyacı gelişen hastalarda RDW'nin zaman içinde anlamlı artış göstermesiydi.

Literatürde RDW'nin COVID-19 ile ilişkisini inceleyen çalışmaların az bir kısmı entübasyon ihtiyacı ile ilişkisine odaklanmıştır. Sonuçlarımızla uyumlu olarak Alagbe ve ark. 320 hastanın yatış sırasındaki çeşitli hemogram parametrelerini retrospektif olarak analiz ettikleri çalışmalarında, entübasyon ihtiyacı olan hastaların RDW değerinin ($n = 118$, ortalama $\pm$ SD: %14.4 $\pm$ 2.7) entübasyon ihtiyacı olmayanlardan ($n = 202$, ortalama $\pm$ SD: %13.8 $\pm$ 1.9) anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir ($p = 0.0025$) (74).

Nicholson ve ark. ise hastaneye yatırılan 951 COVID-19 hastasını retrospektif olarak inceledikleri araştırmalarında bizim sonuçlarımızın aksine MV ihtiyacı olan ($n=401$, $\text{ort} \pm \text{SD}$: $\%13.88 \pm 0.08$) ile olmayan hastaların ($n=550$, $\text{ort} \pm \text{SD}$: $\%14.09 \pm 0.09$) RDW değerleri arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır ($p=0.11$) (75). Hatta MV ihtiyacı olan hastaların hastaların ortalama RDW değerler daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada mekanik ventilasyonun invaziv / noninvaziv ayrımının yapılmamış olması, invaziv MV ihtiyacı gelişmesi açısından analiz yapılan çalışmamız ile çelişkili sonuçların sebebi olabilir.

Mevcut literatürdeki çalışmalar, entübasyon ihtiyacı için RDW'nin yalnızca yatış anındaki düzeyini esas alırken, çalışmamız RDW'nin zaman içindeki değişimini de analiz etmesi açısından literatüre özgün bir katkı sunmaktadır. Bulgularımız, RDW'nin dinamik seyriyle entübasyon ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermekte ve bu parametrenin prognoz takibinde tekrarlayan ölçümlerle değerlendirilmesinin daha değerli olabileceğini düşündürmektedir.

RDW kesme değerini $\%14.5$ olarak yaptığımız sekonder analizde, RDW $>\%14.5$ olmasının 1.21 kat artmış entübasyon riski ve 1.26 kat artmış ölüm riskiyle ilişkili olduğu tespit edildi. Ancak, yüksek RDW'ye sahip hastaların ölüm oranları klinik olarak önemli kabul edilebilecek derecede yükseklik gösterse de, hem ölüm oranı hem entübasyon ihtiyacı gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

COVID-19'lu hastalarda belli bir RDW kesme değeri belirleyerek, RDW başlangıç değeri ile entübasyon ihtiyacı ve ölüm riskini kategorik analiz ile değerlendiren araştırmaların sonuçları çelişkilidir. Moreno-Amaral ve ark. 1456 hastayı inceledikleri retrospektif analizlerinde RDW kesme değerini $\%14$ kabul etmişlerdir. Çalışmanın ön sonuçlarında RDW yüksek olan grupta ölüm oranı ve entübasyon ihtiyacı olan hasta oranının anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmişlerdir (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$) (76). Kouhpeikar ve ark.'nın 592 hastayı inceledikleri retrospektif çalışmalarında RDW kesme değeri $\%14.5$ olarak seçilmiş ve yüksek RDW olan hastalarda ölüm oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.001$). Ancak 310 hastayı dahil ettikleri entübasyon ihtiyacı analizinde ise yüksek ve düşük/normal RDW grupları arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir ($p=0.438$) (77). Ramachandran ve ark. da retrospektif çalışmalarında 294 COVID-19 hastasını RDW kesme değeri $\%14.6$ kabul ederek çeşitli laboratuvar parametreleri ve olumsuz sonuçlar açısından kategorik analiz etmiş, ancak yüksek RDW ile mortalite veya MV ihtiyacı arasında anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir

(sırasıyla $p=0.19$; $p=0.1$) (78). Bu çalışmada da mekanik ventilasyon tanımı invaziv veya noninvaziv olarak ayrılmamış ve herhangi bir tanımlama yapılmamıştır.

Bu çelişkili sonuçların sebepleri, kesme değeri farklılıkları, çalışma popülasyonundaki farklılıklar veya RDW ölçüm zamanındaki hastalık evresi/ semptomların günü ile ilgili farklılıklar olabilir. Aynı zamanda sürekli değişken analizi olmadan tek başına kategorik analiz yapmanın istatistiksel olarak dezavantajları mevcuttur. Kategorik analizin sonuçları, eşik değerin belirlenme şeklinden (literatür, medyan, ROC vb.) etkilenir. RDW'nin sürekli doğasını kategorik hale getiriyor olması bilgi kaybına sebep olur ve istatistiksel gücü azaltır. Ayrıca kesme değerinin popülasyona özgü olmaması ise yanlışlık riski oluşturur. Halbuki biz araştırmamızda belirli kesme değerleri beyan etmiş olmamıza rağmen katagorik analiz yapmak yerine sürekli değişken analizi yaparak bu olumsuzluklardan etkilenmeyen sonuçlar elde etme olasılığını yakaladığımızı düşünmekteyiz.

Sürekli değişken analizi ile değerlendirme yapan bazı çalışmalar RDW değerleri ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit ettikten sonra bizim de yaptığımız gibi ROC analizi ile en iyi performans gösteren kesme değerini belirlemeye çalışmıştır. Bildirilen sonuçlar birbirinden farklıdır. Bizim araştırmamızda RDW'nin mortalite için kesme değeri %15.3 (AUC: %0.619, $p=0.014$, duyarlılık: %57.9, özgüllük %64), entübasyon için kesme değeri %15.3 (AUC: %0.61, $p=0.019$, duyarlılık: %54.7, özgüllük %66.2) olarak tespit edilmiştir.

Lorente ve ark. mortalite tahmini için %13.0' lık RDW kesme değeri tespit etmişlerdir (AUC: %71, $p<0.001$, duyarlılık: %88, özgüllük %45) (69). Bellan ve ark. ise 0.689 AUC değeri ile birlikte RDW kesme değerini %13.7 olarak bildirmişlerdir (70). RDW'nin için kesme değeri, çalışma popülasyonunun özelliklerine, klinik bağlama (yüksek duyarlılık vs. yüksek özgüllük tercihi) ve istatistiksel hedeflere göre değişir. Tüm bu sonuçlar, tek bir "ideal" eşik olmayabileceği ve klinikte kullanırken yerel validasyon çalışmaları yapılması gerektiği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızın popülasyonunu yoğun bakım hastalarının oluşturması ve olumsuz sonuç bildiren diğer çalışmalara kıyasla daha küçük bir popülasyona sahip olması, elde edilen bulguların karşılaştırılabilirliğini sınırlayan başlıca kısıtlılıklardır. Aynı zamanda literatürdeki bazı çalışmalardan farklı sonuçlar elde etmemizin sebepleridir. Bu çalışma ile birlikte literatürdeki özellikle RDW değeri - entübasyon ihtiyacı ilişkisini gösteren sonuçların çelişkili

olması, bu ilişkinin daha büyük prospektif çalışmalarla doğrulanması gerektiği şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamız özelinde değerlendirildiğinde birincil analizlerimizde ölen/ hayatta kalan, entübe olan/ olmayan hastalar arasında RDW düzeyleri anlamlı olarak farklılık göstermesine rağmen kategorik analizde karşılaştığımız bu durumun nedenleri örneklem sayımızın yetersizliği veya %14.5'in popülasyonumuz için doğru kesme değeri olmaması olabilir.

RDW> %14.5 olan hasta grubumuzda interlökin-6 düzeyinin anlamlı derecede yüksek olması ($p=0.049$) literatür ile uyumludur (79). Ancak analizimizde tocilizumab tedavisinin ayırt edilmemiş olması değerlendirme sonucunu zayıflatmaktadır. Moreno-Torres ve ark. ARDS gelişen 173 COVID-19'lu hasta üzerinde gerçekleştirdikleri retrospektif çalışmalarında RDW'nin 7 günlük takip süresi boyunca dinamik prognostik değeri olduğunu; bunun tocilizumab tedavisinden ve IL-6 düzeyinden bağımsız olduğunu göstermişler. Bu durum hiperinflamatuvar süreç ve sitokin fırtınası ile artan proinflamatuvar sitokinlerin, RDW değerlerinin artışına katkı sağladığını fakat tek sebep olmayabileceği şeklinde yorumlanabilir (79).

Yoğun bakım yatışının ilk 24 saatinde hesaplanan APACHE-2 skoru ve APACHE 2 skoruna göre beklenen ölüm oranlarının RDW> %14.5 olan grupta yüksek olması, RDW'nin şiddetli ve kritik derecede şiddetli hastalarda prognostik değerini desteklemektedir (sırasıyla $p=0.015$, $p=0.011$). Lorente ve ark. RDW ve APACHE-II'nin mortaliteyi öngörme kapasitesinde anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Bu RDW'nin COVID-19'da mortalite öngörücüsü olarak önemini doğrular niteliktedir (69).

Çalışmamızın beklenmedik bir sonucu, RDW> %14.5 olan hastalarda PaO_2 / FiO_2 oranının anlamlı derecede yüksek olmasıydı ($p=0.006$). Bu sonuç, COVID-19 patofizyolojisinde RDW artışının genellikle inflamasyon, oksidatif stres ve hipoksi ile ilişkilendirilmesi nedeniyle beklenenin aksine bir durum oluşturmaktadır. PaO_2 / FiO_2 'e yer verilen bir araştırmada, bizim sonuçlarımızın aksine ölüm ile sonuçlanan grupta RDW yüksek iken, PaO_2 / FiO_2 oranlarının çalışmamızın aksine düşük olduğu görülmüştür (80). Bu durumun olası bir açıklaması, yüksek RDW değerlerine sahip hastaların daha kötü klinik tablo ile yoğun bakıma kabul edilmesi ve erken dönemde entübasyon kararı alınması olabilir. Bu paradoksal bulgunun olası açıklamaları klinik yönetim farklılıkları ve çalışma tasarımına ilişkin sınırlılıklar da olabilir. Yüksek RDW'li hastaların daha kötü klinik seyir göstererek erken dönemde entübe edilmiş olmaları, kontrollü mekanik ventilasyon ile daha etkili oksijenasyon

sağlanmasına yol açmış olabilir. Buna karşılık, düşük RDW'li hastalarda görece daha stabil klinik durumları nedeniyle öncelikle yüksek akışlı nazal oksijen (HFNO) veya non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) gibi yöntemlerin tercih edilmesi ve bu yöntemlerin etkinliğinin hasta uyumuna bağlı olması, oksijenasyon parametrelerini olumsuz etkilemiş olabilir. Çalışmada yalnızca yatış günü arter kan gazı verilerinin kullanılması, bu bulgunun yorumlanmasında önemli bir kısıtlama oluşturmaktadır. Yoğun bakım takibi sırasındaki klinik gözlemlerimiz, entübasyon ihtiyacı gelişen kritik hastalarda, entübasyon sonrası arter kan gazı değerlerinin entübasyon öncesine göre daha iyi olduğu yönündedir. RDW ve PaO_2 / FiO_2 ilişkisi, COVID-19'un heterojen klinik seyri göz önüne alındığında, özellikle seri arter kan gazı ölçümlerinin ve ventilasyon stratejilerinin detaylı analiz edildiği çalışmalarla araştırılmayı gerektiren noktalardan biri olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızın sonuçları, aşılama durumu ile mortalite arasındaki ilişkiye dair önemli bulgular ortaya koymaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olmasına ($p>0.05$) karşın, klinik olarak aşıli hastalarda hastalık seyrinin daha olumlu olduğunu, mortalitenin önemli oranda azaldığı görülmektedir. Ancak çalışmamızın bazı metodolojik sınırlılıkları bu bulguların yorumlanmasında dikkatli olunmasını gerektirmektedir. Özellikle, veri kaybı nedeniyle örneklem büyüklüğünün 109 hastaya düşmesi ve aşısız hasta sayısının nispeten az olması ($n=37$), istatistiksel gücümüzü önemli ölçüde kısıtlamıştır. Bu durum, aşının koruyucu etkisine dair potansiyel sinyallerin istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamasına katkıda bulunmuş olabilir. Çalışmamızın sonuçları, aşının mortalite üzerindeki koruyucu rolüne dair ön veriler sunmakla birlikte, kesin bir sonuca varmak için daha geniş örneklemli, prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Hastalarımızın mortalite oranı, ilk 24 saatte hesaplanan APACHE 2 ve SOFA skorları literatürle uyumludur (81). Ancak çalışmamızda %39 olan ölüm oranı, ilk 24 saatte hesaplanan APACHE 2 skorundan türetilen beklenen ölüm oranına (ortanca %15) göre oldukça yüksektir. Beklenenden daha fazla ölüm gerçekleşmiş olması hastalığın dinamik doğası, altta yatan komorbiditeler, tedavi protokollerindeki eksiklikler ve sağlık sistemi kapasitesi gibi faktörlerle açıklanabilir. Pandemi dünya genelinde tüm sağlık sistemleri için iş yükünü artırdı. Pandemi döneminde, YBÜ'lerindeki akut olarak artan hasta yükü ve sağlık çalışanlarının yorgunluğu, hasta bakım kalitesini azaltan faktörler olarak ortaya çıkmıştır. Bu durum, mortalite oranlarının beklenenden yüksek olmasının sebeplerinden biri olabilir.

COVID-19, aşılar ve tedavi yöntemlerinin geliştirildiği son döneme kadar hızlı klinik kötüleşme ile karakterize idi. Hastaların ilk 24 saatteki değerlendirmelerde tahmin edilenden daha hızlı bir şekilde kötüleşme göstermesi, gerçekleşen ölüm oranının hesaplanan ölüm oranından daha yüksek olmasını açıklayabilir. Aynı zamanda COVID-19'un bilinmezlikleri, virüsün mutasyon geçirmesi ile değişen doğası, tedavi ve yönetim şekli belirlenene kadar hastaların klinik yönetim ve bakımında aksaklıklara ve gecikmelere yol açması yine sonuçları etkileyen bir sebep olabilir. APACHE II skoru, genel yoğun bakım popülasyonu için geliştirilmiştir ve COVID-19'un özgün patofizyolojisini tam olarak yansıtmayabilir. Birçok araştırmada ölen hastaların APACHE 2 skorunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (82-85). Ancak bu skorun COVID-19'da mortalite riskini daha düşük analiz ettiğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (86, 87). COVID-19 hastalarında, mortaliteyi öngördüğü gösterilen erkek cinsiyet, CRP, prokalsitonin, IL-6, trombosit sayısı, D-dimer, laktat dehidrojenaz, aspartat aminotransferaz, albümin, kreatinin kinaz gibi parametreleri içermiyor oluşu, APACHE II skorunun tahmin gücünü sınırlıyor olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız eritrosit dağılım hacminin gerek yatış anındaki değeri gerekse zaman içindeki dinamik değişiminin, COVID-19 hastalarında mortalite ve entübasyon ihtiyacı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle, hastanede yatış süresince artış gösteren RDW değerlerinin, tek bir ölçümden elde edilen değerlere kıyasla daha güçlü ve dinamik bir prognostik gösterge olabileceğine dair önemli kanıtlar sunmaktayız. Bu bağlamda, RDW'nin hem erken risk sınıflandırmasında hem de hastalık seyri boyunca hasta yönetiminin yönlendirilmesinde kullanılabilecek pratik bir araç olabileceği düşünülmektedir. Özellikle, hastalık seyrindeki değişiklikleri yansıtan seri RDW ölçümlerinin prognostik değerinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi, klinik uygulamalara önemli katkılar sağlayacaktır.

7.1. Çalışmanın Zayıf Yönleri

Çalışmamız, örneklem büyüklüğünün küçük olduğu tek merkezli, gözlemsel, retrospektif bir çalışmadır. Bu nedenle, mevcut verilerin daha büyük örneklemli, çok merkezli, prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekir. İkincisi, çalışma popülasyonumuz şiddetli veya kritik derecede şiddetli hastalardan oluştuğu için, popülasyonun homojenliği, çalışmanın hafif veya ciddi olmayan COVID-19 hastalarına genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Aynı zamanda çalışmada COVID-19 dışı hasta grubu ile karşılaştırma yapılmamış olması, RDW parametresinin COVID-19'a özgü bir belirteç olup olmadığını ortaya koyma açısından önemli bir kısıtlılıktır.

RDW artış mekanizmalarından önemli bir basamak olan IL-6'ya yönelik bir inhibisyon tedavisi olan tocilizumab kullanımı çalışmada ayırt edilmemiştir. Yine yaş, demir eksikliği anemisi, kronik böbrek hastalığı gibi RDW'yi etkileyen faktörler için alt grup analizi yapılmamış olması sonuçlarda yanlılık riski oluşturmuştur.

Oksijenasyon durumu yalnızca yatış günü arter kan gazı verilerine dayanarak değerlendirilmiş olup RDW ile PaO_2 / FiO_2 arasındaki paradoksal ilişkinin yorumlanmasını zorlaştırmıştır.

7.2. Çalışmanın Güçlü Yönleri

Çalışmamız RDW'nin COVID-19'da prognostik bir belirteç olarak kullanılabilirliğini destekleyen dinamik veriler (zaman içindeki RDW seyri) sunmaktadır. Gözlemlerimize göre çalışmamız, RDW seyri ile entübasyon ihtiyacı arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. RDW ile COVID-19 hastalık seyrinde anlamlılığı gösterilmiş diğer parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi güçlü yönlerinden biridir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda eritrosit dağılım genişliği (RDW) değerlerinin prognostik önemini vurgulamaktadır. Elde edilen bulgular, RDW değerlerinin entübasyon ihtiyacı ve mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu ortaya koymakla birlikte, RDW'nin yalnızca sabit bir eşik değerle değil, zaman içindeki değişimiyle birlikte değerlendirilmesinin daha yüksek prognostik değer taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Tam kan sayımının rutin bir parametresi olan RDW, kaynak kısıtlılığı olan ortamlarda kolay ulaşılabilen, ekonomik ve prognostik değeri yüksek bir risk sınıflandırma aracı olarak kullanılabilir.

8.1. Gelecek Çalışmalar İçin Öneriler

RDW'nin standart kesme değeri ve ölçüm zamanlamasını belirlemek için daha büyük örneklemli, prospektif çalışmalar yapılmalıdır. Böylece, RDW düzeyini etkileyebilecek karıştırıcı faktörler içeren çok değişkenli regresyon analizleri, prognostik değer açısından daha güçlü sonuçlar sunabilir. Ayrıca, RDW'nin COVID-19 dışı hastalıklarla karşılaştırmalı olarak incelenmesi, bu belirtecin özgüllüğünün değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır. RDW seyri ile birlikte, COVID-19 ile ilişkili diğer prognostik parametrelerin seyir analizi yapılarak aralarındaki ilişki ortaya konabilir.

9. KAYNAKLAR

1. Organization WH. Clinical management of COVID-19: living guideline, 18 August 2023. World Health Organization, 2023.
2. (WHO) WHO. Coronavirus disease (COVID-19) 2023 [updated 09.08.2023; cited 2025 18.02.2025]. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1.
3. Organization WH. WHO COVID-19 dashboard 2025 [updated 23.02.2025; cited 2025 10.03.2025]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>.
4. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS one*. 2020;15(11):e0241955.
5. Xiang G, Xie L, Chen Z, Hao S, Fu C, Wu Q, et al. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(3):2723735-2735.
6. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(4):628-32.
7. Mahmood NA, Mathew J, Kang B, DeBari VA, Khan MA. Broadening of the red blood cell distribution width is associated with increased severity of illness in patients with sepsis. *International journal of critical illness and injury science*. 2014;4(4):278-82.
8. Moreno-Torres V, Royuela A, Múñez-Rubio E, Gutierrez-Rojas Á, Mills-Sanchez P, Ortega A, et al. Red blood cell distribution width as prognostic factor in sepsis: A new use for a classical parameter. *Journal of Critical Care*. 2022;71:154069.
9. Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(10):E402.
10. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of red blood cell distribution width, as a prognostic indicator in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2022;32(2):e2264.
11. Lee JJ, Montazerin SM, Jamil A, Jamil U, Marszalek J, Chuang ML, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021;93(4):2513-22.
12. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Red blood cell distribution is a significant predictor of severe illness in coronavirus disease 2019. *Acta Haematologica*. 2021;144(4):360-4.
13. Li X, Luk HK, Lau SK, Woo PC. Human coronaviruses: general features. *Reference module in biomedical sciences*. 2019:B978-0-12-801238-3.95704-0.
14. Platto S, Xue T, Carafoli E. COVID19: an announced pandemic. *Cell Death & Disease*. 2020;11(9):799.

15. Organization WH. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 2020 [cited 2025 10 April]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
16. World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 on 11 March 2020 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
17. Chowdhury SD, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. *Journal of digestive endoscopy*. 2020;11(01):03-7.
18. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England journal of medicine*. 2020;382(13):1199-207.
19. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*. 2020;395(10224):565-74.
20. Organization WH. COVID-19 epidemiological update–17 January 2025. Saatavilla pdf-muodossa osoitteessa: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-175> (Luettu 30.1.2025). 2025.
21. Bakan Koca, Türkiye'nin Kovid-19'la 1 Yıllık Mücadele Sürecini Değerlendirdi 2021 [updated 11.03.2021]. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,80604/bakan-koca-turkiyenin-kovid-19la-1-yillik-mucadele-surecini-degerlendirdi.html>.
22. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu 2025 [updated 25.01.2025]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>.
23. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 5 March 2023 2023. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023>.
24. Chung Y-S, Lam C-Y, Tan P-H, Tsang H-F, Wong S-CC. Comprehensive review of COVID-19: epidemiology, pathogenesis, advancement in diagnostic and detection techniques, and post-pandemic treatment strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(15):8155.
25. Jones TC, Biele G, Mühlemann B, Veith T, Schneider J, Beheim-Schwarzbach J, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science*. 2021;373(6551):eabi5273.
26. 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. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.
27. Harris M, Hart J, Bhattacharya O, Russell FM. Risk factors for SARS-CoV-2 infection during the early stages of the COVID-19 pandemic: a systematic literature review. *Frontiers in Public Health*. 2023;11:1178167.

28. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *The Aging Male*. 2020;23(5):1416-24.
29. Gao Yd, Ding M, Dong X, Zhang Jj, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy*. 2021;76(2):428-55.
30. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):128.
31. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Learning more and spending less with neglected laboratory parameters: the paradigmatic case of red blood cell distribution width. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2016;87(3):323.
32. Curry CV. Red Cell Distribution Width (RDW) Test 2022 [updated Jun 13, 2022]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2098635-overview>.
33. Constantino BT. Red cell distribution width, revisited. *Laboratory Medicine*. 2013;44(2):e2-e9.
34. Said AS, Spinella PC, Hartman ME, Steffen KM, Jackups R, Holubkov R, et al. RBC distribution width: biomarker for red cell dysfunction and critical illness outcome? *Pediatric critical care medicine*. 2017;18(2):134-42.
35. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2010;16(3):230-8.
36. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):40-7.
37. van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi Jr JL. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *European journal of heart failure*. 2010;12(2):129-36.
38. Lee JH, Chung HJ, Kim K, Jo YH, Rhee JE, Kim YJ, et al. Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community-acquired pneumonia. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(1):72-9.
39. Lan W, Liu E, Sun D, Li W, Zhu J, Zhou J, et al. Red cell distribution in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2024;30(1):34-42.
40. Liu S, Zhang H, Zhu P, Chen S, Lan Z. Predictive role of red blood cell distribution width and hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio for mortality in patients with COPD: evidence from NHANES 1999–2018. *BMC Pulmonary Medicine*. 2024;24(1):413.
41. Saad E, Maamoun B, Nimer A. Increased red blood cell distribution predicts severity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(5):843.

42. Seyhan EC, Özgül MA, Tutar N, Ömür Im, Uysal A, Altın S. Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013;10(4):416-24.
43. Kim CH, Park JT, Kim EJ, Han JH, Han JS, Choi JY, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Critical care*. 2013;17:1-8.
44. Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, Solé-Violán J, Ferreres J, Labarta L, et al. Red blood cell distribution width during the first week is associated with severity and mortality in septic patients. *PloS one*. 2014;9(8):e105436.
45. Sadaka F, O'Brien J, Prakash S. Red cell distribution width and outcome in patients with septic shock. *Journal of intensive care medicine*. 2013;28(5):307-13.
46. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *Journal of the neurological sciences*. 2009;277(1-2):103-8.
47. Erken E, Ulgen C, Sarisik FN, Erken N, Gungor O, Altunoren O. Hematological parameters and clinical features in patients with advanced chronic kidney disease. *Yonago Acta Medica*. 2020;63(4):353-9.
48. Aslam H, Oza F, Ahmed K, Kopel J, Aloysius MM, Ali A, et al. The role of red cell distribution width as a prognostic marker in chronic liver disease: a literature review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3487.
49. Di Raimondo C, Caposiena Caro RD, Spallone D, Silvaggio D, Lombardo P, Del Duca E, et al. Baseline neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and red blood cell distribution width (RDW) correlate with advanced stages in cutaneous squamous cell carcinoma. *Wiley Online Library*; 2022.
50. Ma W, Mao S, Bao M, Wu Y, Guo Y, Liu J, et al. Prognostic significance of red cell distribution width in bladder cancer. *Translational Andrology and Urology*. 2020;9(2):295.
51. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2011;39(8):1913-21.
52. Dubey A, Kumar S, Acharya S, Wanjari AK, Bawankule S, Agrawal S, et al. Impact of red cell and platelet distribution width in patients of medical intensive care unit. *Journal of Laboratory Physicians*. 2021;13(04):309-16.
53. Meynaar I, Knook A, Coolen S, Le H, Bos M, Van Der Dijs F, et al. Red cell distribution width as predictor for mortality in critically ill patients. *Neth J Med*. 2013;71(9):488-93.
54. Purtle SW, Moromizato T, McKane CK, Gibbons FK, Christopher KB. The association of red cell distribution width at hospital discharge and out-of-hospital mortality following critical illness. *Critical care medicine*. 2014;42(4):918-29.
55. Wang F, Pan W, Pan S, Ge J, Wang S, Chen M. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Annals of medicine*. 2011;43(1):40-6.

56. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Red cell distribution width is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients. *Journal of thoracic disease*. 2013;5(6):730.
57. Hunziker S, Stevens J, Howell MD. Red cell distribution width and mortality in newly hospitalized patients. *The American journal of medicine*. 2012;125(3):283-91.
58. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Archives of internal medicine*. 2009;169(5):515-23.
59. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6):588-94.
60. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.
61. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Critical care*. 2010;14:1-9.
62. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). Springer-Verlag; 1996.
63. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Jama*. 2017;317(3):290-300.
64. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Annals of intensive care*. 2020;10:1-4.
65. Chen Y-J, Jian W-H, Liang Z-Y, Guan W-J, Liang W-H, Chen R-C, et al. Earlier diagnosis improves COVID-19 prognosis: a nationwide retrospective cohort analysis. *Annals of translational medicine*. 2021;9(11):941.
66. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2020;57(6):389-99.
67. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. *Reviews in medical virology*. 2021;31(1):1-10.
68. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A tool for early prediction of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clinical infectious diseases*. 2020;71(15):833-40.
69. Lorente L, Martín MM, Argueso M, Solé-Violán J, Perez A, Ramos JAMY, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality of COVID-19 patients. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2021;40(1):100777.

70. Bellan M, Azzolina D, Hayden E, Gaidano G, Pirisi M, Acquaviva A, et al. Simple parameters from complete blood count predict in-hospital mortality in COVID-19. *Disease Markers*. 2021;2021(1):8863053.
71. Foy BH, Carlson JC, Reinertsen E, Valls RPI, Lopez RP, Palanques-Tost E, et al. Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. *JAMA network open*. 2020;3(9):e2022058-e.
72. Guaní-Guerra E, Torres-Murillo B, Muñoz-Corona C, Rodríguez-Jiménez JC, Macías AE, Scavo-Montes DA, et al. Diagnostic Accuracy of the RDW for Predicting Death in COVID-19. *Medicina*. 2022;58(5):613.
73. Lanini S, Montaldo C, Nicastrì E, Vairo F, Agrati C, Petrosillo N, et al. COVID-19 disease—temporal analyses of complete blood count parameters over course of illness, and relationship to patient demographics and management outcomes in survivors and non-survivors: a longitudinal descriptive cohort study. *PloS one*. 2020;15(12):e0244129.
74. Alagbe AE, Pedroso GA, Oliveira BBd, Costa Ed, Maia GAF, Piellusch BF, et al. Hemograms and serial hemogram-derived ratios in survivors and non-survivors of COVID-19 in Campinas, Brazil. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2024;46(1):14-21.
75. Nicholson CJ, Wooster L, Sigurslid HH, Li RH, Jiang W, Tian W, et al. Estimating risk of mechanical ventilation and in-hospital mortality among adult COVID-19 patients admitted to Mass General Brigham: The VICE and DICE scores. *EClinicalMedicine*. 2021;33.
76. Moreno-Amaral A, Beggiato CMSO, Baena CP, Assef ET, Marques GL, Olandoski M, et al. Red Cell Distribution Width, RDW, as a marker of severe outcomes in patients with COVID-19. 2024.
77. Kouhpeikar H, Khazir Z, Naghipour A, Tabasi HK, Khezri MT, Abdollahi M, et al. Red cell distribution width as a prognostic indicator for mortality and ICU admission in patients with COVID-19. *Application of Omic Techniques to Identify New Biomarkers and Drug Targets for COVID-19: Springer*; 2023. p. 225-35.
78. Ramachandran P, Gajendran M, Perisetti A, Elkholy KO, Chakraborti A, Lippi G, et al. Red blood cell distribution width in hospitalized COVID-19 patients. *Frontiers in Medicine*. 2022;8:582403.
79. Moreno-Torres V, Sanchez-Chica E, Castejon R, Bermejo A-FC, Mills P, Diago-Sempere E, et al. Red blood cell distribution width as a marker of hyperinflammation and mortality in COVID-19. *Annals of Palliative Medicine*. 2022;11(8):2609621-2621.
80. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA internal medicine*. 2020;180(10):1345-55.
81. Manrique S, Claverias L, Magret M, Masclans JR, Bodi M, Treffer S, et al. Timing of intubation and ICU mortality in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 4198 critically ill patients during the first and second waves. *BMC anesthesiology*. 2023;23(1):140.

82. 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. *Canadian Respiratory Journal*. 2022;2022(1):5129314.
83. Wang H, Sun B, Li X, Wang Y, Yang Z. Clinical analysis of severe COVID-19 patients. *Technology and Health Care*. 2022;30(1_suppl):225-34.
84. Mehryar HR, Yarahmadi P, Anzali BC. Mortality predictive value of APACHE II Scores in COVID-19 patients in the intensive care unit: a cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2023;85(6):2464-8.
85. Monk M, Torres J, Vickery K, Jayaraman G, Sarva ST, Kesavan R, et al. A comparison of ICU mortality scoring systems applied to COVID-19. *Cureus*. 2023;15(2).
86. Yildirim S, Kirakli C. Accuracy of conventional disease severity scores in predicting COVID-19 ICU mortality: retrospective single-center study in Turkey. *Annals of Saudi Medicine*. 2022;42(6):408-14.
87. Asmarawati TP, Suryantoro SD, Rosyid AN, Marfiani E, Windradi C, Mahdi BA, et al. Predictive value of sequential organ failure assessment, quick sequential organ failure assessment, acute physiology and chronic health evaluation II, and new early warning signs scores estimate mortality of COVID-19 patients requiring intensive care unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2022;26(4):464.