



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL HASEKİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE
DOĞRULANMIŞ COVID-19 HASTALARINDA
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

Dr. Muhammed Furkan ÖZDEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL HASEKİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE
DOĞRULANMIŞ COVID-19 HASTALARINDA
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

Dr. Muhammed Furkan ÖZDEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özgür SÖĞÜT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübe hazinesinden istifade etme fırsatını bulduğum, tez dönemim süresince yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, insani değerleri, hasta yaklaşımı ve akademik yönüyle örnek aldığım saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Özgür SÖĞÜT'e,

Uzmanlık tezimin her safhasında tecrübelerinden yararlandığım, zorlandığım her anda yanımda olan, arkadaş ve meslektaştan öte can kardeşlerim olarak gördüğüm Uzm. Dr. Adem AZ ve Uzm. Dr. Yunus DOĞAN'a

Üzerimde emeği olan, bilgi ve birikimiyle uzmanlık eğitim sürecime katkıda bulunan Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ERGENÇ, Uzm. Dr. Tarık AKDEMİR, Uzm. Dr. Özgür Deniz SADIOĞLU ve Uzm. Dr. Onur KAPLAN başta olmak üzere tüm uzman abi ve ablalarım,

Çileli asistanlık sürecini birlikte geçirdiğimiz ve zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz kıymetli dostlarım; Dr. M. Salih TOPALOĞLU, Dr. Tansu AYKAN, Dr. Rana Selen TEMÜR, Dr. Murat KAYA, Dr. Hüseyin Aycan ÖZSEMERCI, Dr. Halil Ahmet BİLGİNER, Dr. Tuba Betül ÜMİT ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmaktan keyif aldığım, ekip ruhunu hissettiren, bu zorlu yolda omuz omuz mücadele verdiğimiz tüm hemşire, sağlık memuru, sekreter ve personellere,

Haklarını ve verdikleri emekleri asla ödeyemeyeceğim, beni büyütüp besleyip eğitip bugünlere taşıyan, maddi manevi sonsuz desteklerini her daim arkamda hissettiğim ailem; annem Saliha ÖZDEN, babam Sefer ÖZDEN, ablam Hatice Kübra ÖZDEN ve abim Mehmet Rauf ÖZDEN'e,

Sevincimi, üzüntümü, heyecanımı, her şeyimi ilk paylaştığım, iyi ve kötü günümde her zaman yanımda olacağını bildiğim, hayat arkadaşım, değerli ve biricik eşim Sena Çağla ÖZDEN'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Muhammed Furkan ÖZDEN

SİMGELER VE KISALTMALAR

2019-nCov: 2019 Yeni Koronavirüs

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE-2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2

ACR: Amerikan Radyoloji Koleji

APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

BCD: Buzlu Cam Dansitesi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CDC: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık ve Kontrol Önleme Merkezi

CI: Confidence Interval (Güven Aralığı)

COVID-19: Coronavirus Hastalığı-2019

CRP: C-Reaktif Protein

CRP/Alb: C-Reaktif Protein / Albümin Oranı

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DVT: Derin Ven Trombozu

ECMO: Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu

FDA: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi

H-CoV: İnsan Koronavirüsü

HT: Hipertansiyon

ICU: Intensive Care Unit (Yoğun Bakım Ünitesi)

IMV: Invaziv Mekanik Ventilasyon

INR: International Normalized Ratio (Uluslararası Düzeltilmiş Oran)

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

LDH: Laktat Dehidrojenaz
MERS: Orta Doğu Solunum Sendromu
MERS-Cov: Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
n-CoV: Yeni Tip Koronavirüs
NIMV: Non-invaziv Mekanik Ventilasyon
NLO: Nötrofil / Lenfosit oranı
OR: Odds Ratio (Tahmini Rölatif Risk)
PE: Pulmoner Emboli
PTZ: Protrombin Zamanı
RNA: Ribo Nükleik Asit
RT-PCR: Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS: Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Virüsü
SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Virüsü 2
T.C.: Türkiye Cumhuriyeti
TnI-hs: Yüksek Duyarlılıklı Troponin-I
VTE: Venöz Tromboembolizm
WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çin’de yapılan bir kohort çalışmasında mortalitenin yaş gruplarına göre dağılımı.	15
Tablo 2: COVID-19 Enfeksiyonu Olası ve Kesin Vaka Tanımları.....	18
Tablo 3: Şiddetli COVID-19 hastalığı ile ilişkili laboratuvar parametreleri	20
Tablo 4: COVID-19 tedavisinde kullanılan ve etkinlik araştırma süreçleri devam eden antiviral ilaçlar.	26
Tablo 5: Çalışmanın Power analizi	30
Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve genel mortalite oranları	33
Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve komorbidite özellikleri .	34
Tablo 8: Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri ve referans değerler	35
Tablo 9: 60 yaş ve altı hastalar ile 60 yaş üstü hastaların demografik verilerinin ve komorbidite özelliklerinin karşılaştırılması	36
Tablo 10: 60 yaş ve altı hastalar ile 60 yaş üstü hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 11: Ölen ve yaşayan hastaların demografik verilerinin ve komorbidite özelliklerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 12: Ölen ve yaşayan hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 13: 60 yaş ve altı hastalarda ölenler ve yaşayanlar arasındaki demografik verilerin ve komorbidite özelliklerinin karşılaştırılması	41
Tablo 14: 60 yaş üstü hastalarda ölenler ve yaşayanlar arasındaki demografik verilerin ve komorbidite özelliklerinin karşılaştırılması	42
Tablo 15: 60 yaş ve altı hastalarda ölenler ve yaşayanlar arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 16: 60 yaş üstü hastalarda ölenler ve yaşayanlar arasındaki laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması.....	45
Tablo 17: Ölen hastaların anlamlı risk faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.....	47
Tablo 18: Ölen hastaların anlamlı risk faktörlerinin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.....	49
Tablo 19: 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü ölen hastaların anlamlı risk faktörlerinin çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Enter Metot ile karşılaştırılması	51
Tablo 20: 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü ölen hastaların anlamlı risk faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analiz Testi Bacward Metodu ile karşılaştırılması	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Betacoronavirus'un elektron mikroskobu görünümü.....	3
Şekil 2: Koronavirüsün şematik yapısı	3
Şekil 3: SARS-CoV-2 Başak Proteinin Yapısı ve İşlevi	6
Şekil 4: COVID-19 için tipik BT görüntüleme özellikleri	23
Şekil 5: COVID-19 için tipik BT görüntüleme özellikleri-2	23
Şekil 6: COVID-19 ve benzer bulgulara sahip diğer hastalıklar için tipik BT görüntüleme özellikleri	24
Şekil 7: Çalışmaya dahil edilen ve edilmeyen hastaların akış şeması	31



ÖZET

MOLEKÜLER YÖNTEMLERLE DOĞRULANMIŞ COVID-19 HASTALARINDA MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

Amaç

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan kentinde ortaya çıkan COVID-19 salgını kısa sürede tüm dünyaya yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü birkaç ay sonra bu salgını 'pandemi' ilan etmiştir. Ülkemizdeki ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde görülmüş olup salgın küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada, hastanemiz acil servisine başvurup COVID-19 pnömonisi ile hastaneye yatırılarak tedavi altına alınan ve Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testi ile tanısı kesinleştirilen hastalarda demografik ve klinik verilerden, komorbiditelerden ve laboratuvar parametrelerinden mortaliteyi nelerin öngördüğünün ortaya konması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Tek merkezli, retrospektif, tanımlayıcı, kesitsel ve klinik gözlemsel olarak planlanan bu çalışmaya hastanemiz acil servisine 01.04.2020 ile 31.05.2020 tarihleri arasında başvuran, COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırılan, 18 yaş ve üzeri ve RT-PCR testi ile tanısı doğrulanan 651 erişkin hasta dahil edildi. Bu vakaların şu bilgi ve verileri önceden oluşturulan vaka veri formuna kaydedildi: Yaş, cinsiyet gibi demografik verileri; eşlik eden komorbid hastalıkları ve hastalık sayısı, hastanede yatış süresi ve laboratuvar parametreleri. Ayrıca hastaların mortalite durumu ve klinik sonuçları ile ilgili veriler de kaydedildi. Hastalar klinik sonuçları açısından yaşayan ve ölen olarak 2 gruba ayrıldı. Buna ilaveten yaş değişkeni kullanılarak tüm hasta grubu ≤ 60 yaş ve > 60 yaş şeklinde 2 ayrı subgruba ayrıldı. Bu gruplar arasında hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri, eşlik eden komorbid hastalıkları ve toplam hastalık sayısı, hastanede yatış süresi ile hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 651 hastanın 354'ü (%54,4) erkek, 297'si (%45,6) ise kadın idi. Hastaların yaş ortalaması $56,40 \pm 15,69$ (aralık, 18-95), medyan yaş 57 idi. Vakaların %60,98'i (n=397) 60 yaş ve alt grupta, %39,02'si (n=254) ise 60 yaş üzeri grupta yer aldı. Hastaların %87,10'u (n=567) izole pandemi servis odalarında takip edilirken, %12,90'ı (n=84) Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) takip edilmekte idi. Hastaların genel mortalite oranı %10,59 (n=69) olup mortalite oranı erkeklerde %13 (n=46), kadınlarda ise %7,74 (n=23) olarak saptandı. 60 yaş ve altı grupta mortalite oranı %6,3 (n=25) iken, 60 yaş üzerinde ise %17,32 (n=44) idi. Serviste takip edilen hastaların mortalitesi %1,06 (n=6) olup YBÜ'de tedavi alan hastaların mortalitesi %75 (n=63) olarak saptandı.

Yaşayan hastalar ile kıyasla ölen hastalarda komorbid hastalık sayısı anlamlı olarak daha fazla idi ($p < 0,01$). Yaşayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında ölen hasta grubunda ortalama serum nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), C-reaktif protein (CRP), CRP/albumin oranı, laktat dehidrogenaz (LDH), Troponin I yüksek duyarlılıklı (TnI-hs), D-dimer, ferritin, prokalsitonin, protrombin zamanı (PTZ-INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) parametreleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (tüm karşılaştırmalar için, $p < 0,001$). Ek olarak, yaşayan hastalara kıyasla ölen hastalarda ortalama serum lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve albumin değeri anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$, $p = 0,018$ ve $p < 0,001$; sırasıyla). Buna karşın, gruplar arasında ortalama serum fibrinojen düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,943$).

60 yaş ve altı hasta grubunda ortalama serum nötrofil sayısı, ölen ve yaşayanlar arasında istatistiksel anlamlı farka neden olmazken; 60 yaş üstü hasta grubunda yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,418$ ve $p = 0,001$; sırasıyla). Ayrıca, 60 yaş ve altı grupta yaşayan hastalarla karşılaştırıldığında ölen hastalarda ortalama serum trombosit sayısı anlamlı düşük iken, 60 yaş üstü grupta ölen ve yaşayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,010$ ve $p = 0,275$, sırasıyla). Ek olarak, 60 yaş ve altı grupta, yaşayan hastalar ile kıyaslandığında ölen hastalarda ortalama serum D-dimer istatistiksel anlamlı yüksek

olmasına karşın; 60 yaş üstü grupta ölen ve yaşayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,004$ ve $p=0,140$; sırasıyla).

Veriler çok değişkenli lojistik regresyon analizi Backward metodu ile incelendiğinde; 60 yaş ve altı hastalarda trombosit sayısı (odds ratio, OR 0,981, confidence interval CI [0,969-0,994]; $p=0,003$), albümin (OR 0,579, CI [0,460-0,729]; $p<0,001$), CRP/albümin oranı (OR 1,408, CI [1,008-1,967]; $p=0,045$), TnI-hs (OR 1,043, CI [1,021-1,066]; $p=0,001$), D-dimer (OR 0,775, CI [0,634-0,947]; $p=0,013$) parametreleri ile komorbiditelerden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) sıklığı (OR 22,056, CI [1,507-322,8]; $p=0,024$) mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak saptandı. 60 yaş üstü hastalarda ise CRP (OR 1,010, CI [1,004-1,016]; $p=0,001$) ve LDH (OR 1,003, CI [1,001-1,006]; $p=0,011$) parametreleri ile komorbiditelerden iskemik kalp hastalığı (İKH) (OR 3,370, CI [1,479-7,676]; $p=0,004$) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) (OR 4,132, CI [1,361-12,547]; $p=0,012$) sıklığı mortalitenin bağımsız prediktörleri idi.

Sonuç

Çalışmada elde edilen veriler ışığında serum nötrofil sayısı, NLO, CRP, CRP/albümin oranı, LDH, TnI-hs, D-dimer, ferritin, prokalsitonin, PTZ-INR ve aPTT yüksekliği ile lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve albümin düşüklüğü COVID-19 hastalarında mortaliteyi öngörmeye yararlıdır. Ancak 60 yaş ve altı hastalarda trombosit sayısının düşüklüğü, D-dimer ve prokalsitonin yüksekliği; 60 yaş üstünde ise nötrofil sayısının yüksekliği mortalitenin tahmin edilmesinde kullanılabilecek daha yararlı laboratuvar parametrelerindedir. Ek olarak 60 yaş ve altındaki hastalarda trombosit sayısı, albümin, CRP/albümin oranı, TnI-hs, D-dimer ve KOAH mortalitenin bağımsız belirleyicileri iken; 60 yaş üstü hastalarda ise CRP, LDH, İKH ve KBY'nin mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler

COVID-19, mortalite, C-reaktif protein, LDH, D-dimer, TnI-hs.

ABSTRACT

FACTORS WHICH HAVE INFLUENCE ON MORTALITY FOR COVID-19 PATIENTS CONFIRMED WITH MOLECULAR METHODS

Aim

COVID-19, which emerged in Wuhan, Hubei province, China in December 2019 spread all over the world in the short time. After few months later, World Health Organization (WHO) announced this outbreak as “pandemic”. The first case in Turkey was reported in 11th of March 2020 and it’s been still a global health problem.

In this study, it was aimed to reveal what predicts mortality from demographic and clinical data, comorbidities and laboratory parameters in patients who were admitted to the emergency department of our hospital and were hospitalized with COVID-19 pneumonia and whose diagnosis was confirmed by the Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test.

Materials and Methods

651 adult patients aged 18 years and older who were admitted to the emergency department of our hospital between 1st of April 2020 and 31st of May 2020, hospitalized due to the COVID-19 pneumonia and whose diagnosis was confirmed by RT-PCR test were included this study which is planned as a single center, retrospective, descriptive, cross sectional and clinical observational. The information and data of these cases were saved in case data form prepared before: Demographic data such as, name-surname, age, gender; accompanying comorbid diseases and the number of diseases, the duration of the hospitality and laboratory parameters. Moreover; the data which are related to the mortality situation and clinical outcome of patients were saved. Patients were divided into 2 groups as “Survived” and “Dead” in terms of clinical outcome. In addition to that; the whole patient group was divided into 2 groups as ≤ 60 years old and > 60 years old.

Demographic data such as age and gender of the patients, accompanying comorbid diseases and the total number of diseases, duration of hospitality and hematological and biochemical laboratory parameters were compared between these groups.

Results

354 (54,4%) of 651 patients who were included in the study were men and 297 (%45,6) of them were women. The average age of patients was $56,40 \pm 15,69$ (interval, 18-95), the median age was 57. 60,98% (n=397) of cases were in the age of 60 and below group, 39,02% (n=254) of them was in the age above 60 group. Whereas 87,10% (n=567) of patients followed in isolated pandemic service rooms; 12,90% (n=84) were treated at intensive care unit (ICU). The overall mortality rate was 10,59% (n = 69), and the mortality rate was 13% (n=46) for men and 7,74% (n = 23) for women. Whereas the mortality rate was 6,3% (n=25) for the age of 60 and below 60; it was 17,32% (n=44). While the mortality rate was 1,06% (n=6) for the patients followed in the service; the mortality rate was 75% (n=63) for the ones treated in ICU.

The number of comorbid disease was significant more in dead patients compared to the survived patients. The parameters of the number of average serum neutrophil, Neutrophil/lymphocyte Ratio (NLR), C-Reactive Protein (CRP), CRP/albumin ratio, lactate dehydrogenase (LDH), troponin I high sensitive (TnI-hs), D-Dimer, ferritin, procalcitonin, prothrombin time (PT-INR), activated partial thromboplastin time (aPTT) were found statistically significant high (For all comparisons $p < 0.001$). In addition, the number of average serum lymphocyte, the number of thrombocyte and the value of albumin, were found significant low for dead patients compared to survived patients. ($p < 0,001$, $p = 0,018$ and $p < 0,001$; respectively). On the other hand, no significant difference was detected between groups for the average serum fibrinogen level. ($p = 0,943$)

Whereas the number of average serum neutrophil did not lead to statistically significant difference between dead and survived ones for patient groups who are at the age of 60 years and below; ($p = 0,418$) the number of average serum neutrophil was found significant high in dead patients compared to survived ones for the

patients group who are over the age of 60 years ($p=0,001$). Moreover, while the number of average serum thrombocyte was detected significant low in dead patients compared to the survived ones for the age of 60 years and below group; no significant difference was found between dead and survived ones for the age of above 60 years ($p=0,010$ ve $p=0,275$, respectively). In addition, whereas the average serum D-Dimer was statistically significant high in dead patients compared to the survived ones for the age of 60 years and below groups ($p=0,004$); statistically significant difference was not detected between dead and survived ones for the age of above 60 years ($p=0,140$).

When the data is analyzed by multivariate logistic regression analysis Backward method; the parameters of the number of trombosit, (odds ratio, OR 0,981, confidence interval CI [0,969-0,994]; $p=0,003$), albumin, (OR 0,579, CI [0,460-0,729]; $p<0,001$), CRP/albumin ratio (OR 1,408, CI [1,008-1,967]; $p=0,045$), TnI-hs (OR 1,043, CI [1,021-1,066]; $p=0,001$), D-dimer (OR 0,775, CI [0,634-0,947]; $p=0,013$) and for comorbidities; the frequency of Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (OR 22,056, CI [1,507-322,8]; $p=0,024$) were detected as independent determinants of mortality for the patients who were at the age of 60 years and below. The parameters of CRP (OR 1,010, CI [1,004-1,016]; $p=0,001$) and LDH (OR 1,003, CI [1,001-1,006]; $p=0,011$), for comorbidities; the frequency of Ischemic heart disease (IHD) (OR 3,370, CI [1,479-7,676]; $p=0,004$) and Chronic renal failure (CRF) (OR 4,132, CI [1,361-12,547], $p=0,012$) were independent predictors of mortality for patients who were at the age of over 60 years.

Conclusion

In the light of the data obtained from the study, the number of serum neutrophil, NLR, CRP, CRP/albumin ratio, LDH, TnI-hs, D-Dimer, ferritin, procalcitonin, PT-INR and aPTT height with the low number of lymphocyte, thrombocyte and the low value of albumin are beneficial to predict the mortality in COVID-19 patients. However, the low number of thrombocyte, D-Dimer and procalcitonin height are more beneficial laboratory parameters that can be used to predict the mortality for the age of 60 years and below patients. For the age of above 60 years, the height of neutrophil number are more beneficial laboratory parameter

that can be used to predict the mortality. In addition, whereas the number of thrombocyte, albumin, CRP/albumin ratio, TnI-hs, D-Dimer and COPD are the independent determinants of mortality for the age of 60 years and below patients; it was concluded that CRP, LDH, IHD and CRF are independent determinants of mortality for the age of above 60 years patients.

Keywords

COVID-19, mortality, C-reactive protein, LDH, D-Dimer, TnI-hs.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KORONAVİRÜSLER.....	3
2.2. SARS-CoV-2 ve COVID-19.....	5
2.2.1. Epidemiyoloji.....	7
2.2.2. Klinik Özellikler	10
2.2.3. Hastalığın Seyri ve Komplikasyonlar	13
2.2.4. Risk Faktörleri	15
2.2.5. Tanı	17
2.2.5.1. Moleküler Testler.....	17
2.2.5.2. Laboratuvar Testleri.....	19
2.2.5.3. Görüntüleme Bulguları	21
2.2.6. Klinik Yönetim ve Tedavi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	28
3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	29
3.1.2. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	29
3.2. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ	30
3.3. HASTA SEÇİMİ ve ÇALIŞMADAN ÇIKARILAN HASTALAR	30
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ.....	62
7. KAYNAKLAR	63

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler, insan ve hayvanların önemli patojenleridir. Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan şehrinde bir dizi pnömoni vakasının sebebi olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi. Çin'e, ardından tüm dünyaya hızla yayıldı ve küresel bir salgına neden oldu. Hastalığın adı, Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 olarak belirlendi. COVID-19'a neden olan virüs, salgının başlarında 2019-nCoV olarak adlandırılırken, daha sonra Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) adını aldı (1).

DSÖ ekipleri, dünyanın her yerinden birtakım uzmanlarla çalışıp bu uzman raporlarını, çalışmalarını, ülkelerin sunumlarını inceledi, eğilimleri analiz etti ve sonra en iyi yaklaşım üzerinde anlaşarak bir kılavuz oluşturdu. Bu kılavuz, ülkelerin sağlık karar vericileri içindi. Yeni bilimsel bilgiler ortaya çıktıkça belgeler güncellenmekteydi. Ocak 2020'den bu yana DSÖ, COVID-19 ile ilgili 100'den fazla belge yayınladı. Belgelerin çoğu, vakaların nasıl tespit edilip test yapılacağına, hastalıklarının ciddiyetine bağlı olarak insanlara nasıl güvenli ve uygun bakımın sağlanacağına, temaslı kişilerin nasıl izlenip karantinaya alınacağına, enfekte bir hastadan başkalarına bulaşmanın nasıl önleneceğine ilişkin ayrıntılı teknik bir rehberlikti. (2)

DSÖ, COVID-19 salgınına 30 Ocak 2020'de "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak isimlendirmiştir. Salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakasının görülmesi, virüsün yayılım hızı ve hastalığın şiddetli olması üzerine 11 Mart 2020'de bu salgını 'pandemi' olarak tanımlamıştır (3). Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak 2020'de başlamış olup 22 Ocak 2020'de Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısı gerçekleştirilmiştir. Alınan önlemler sayesinde ilk COVID-19 vakası komşu olduğumuz birçok ülke ve Avrupa kıtasından sonra, 11 Mart 2020'de görülmüştür. T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Heyeti tarafından COVID-19 enfeksiyonundan korunma yöntemleri, hastalığın tanısı, tedavi yönetimi ve algoritmaları, temaslı izlemi ve takibi, sağlık çalışanlarının hastalara yaklaşımı ve koruyucu önlemlerin

alınması gibi birçok konuyu bünyesinde barındıran ve belli aralıklarla sürekli güncellenen “COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi” oluşturulmuştur. (4)

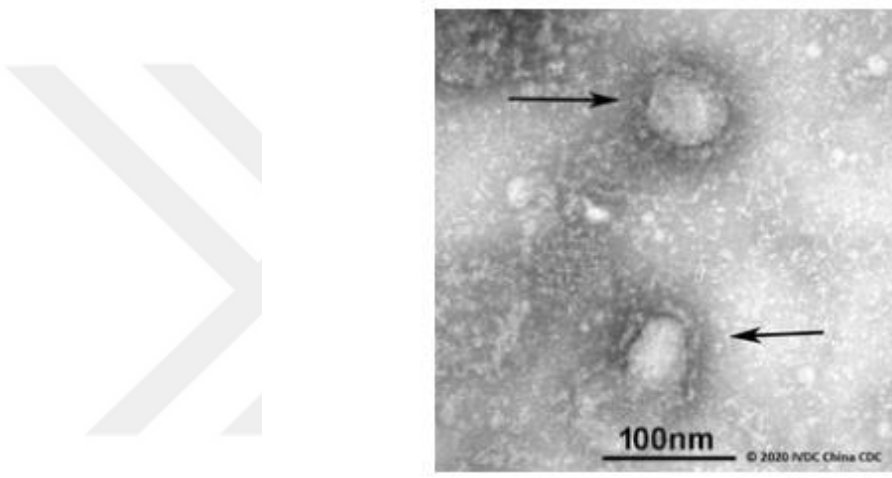
Yapılan çalışmalar, hastaneye yatırılarak tedavi altına alınan COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların kritik veya ölümcül hastalık riskinin yüksek olduğunu göstermiştir (5-7). Epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerine bağlı olarak ciddi hastalığa sahip olma olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemek için çeşitli tahmin araçları önerilmiştir (8). Özellikle ileri yaş ve komorbid hastalıkların hastalığın şiddetini ve mortaliteyi artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (5,9). Ayrıca lenfopeni, trombositopeni, yüksek D-Dimer seviyesi (>1 mcg/ml), yüksek İnterlökin 6 (IL-6), yüksek troponin ve yüksek karaciğer enzimleri gibi laboratuvar parametrelerinin hastaların mortalite riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (10,11).

Bu çalışmada, hastanemiz acil servisine başvurup COVID-19 pnömonisi ile hastaneye yatırılarak tedavi altına alınan ve Reverse Transkriptaz Polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi ile tanısı kesinleştirilen hastalarda demografik ve klinik verilerden, komorbiditelerden ve laboratuvar parametrelerinden mortaliteyi nelerin öngördüğünün ortaya konması amaçlandı.

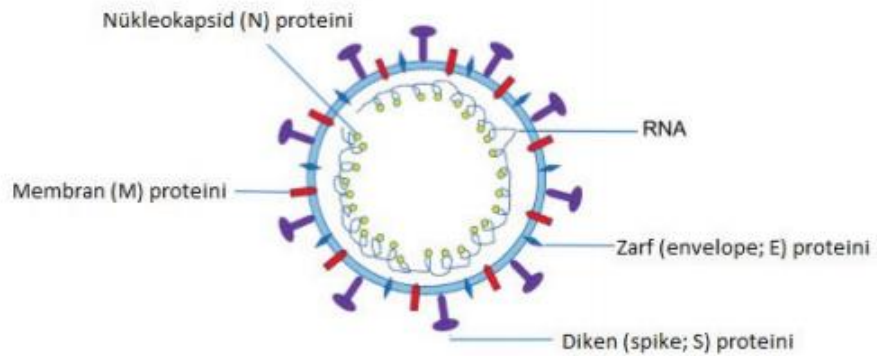
2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONAVİRÜSLER

Koronavirüsler zarflı, pozitif sarmallı RNA virüsleridir (12). Koronavirüsler, Nidovirales dizisinin içinde bir aile olarak sınıflandırılan, yuvalanmış bir mRNA seti kullanarak çoğalan virüslerdir. Yüzeyinde bulunan çubuksu çıkıntıları sebebiyle ‘taç’ anlamına gelen Latince ‘corona’ kelimesinden türetilmiş ve ‘Coronavirus’ adı verilmiştir (Şekil-1 ve Şekil-2) (13,14).



Şekil 1: Betacoronavirus’un elektron mikroskobu görünümü (13)



Şekil 2: Koronavirüsün şematik yapısı (14)

Koronavirüs alt ailesi dört farklı cinse ayrılır: alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler. İnsan koronavirüsleri (h-CoV'ler), alfa ve beta alt cinslerinde bulunur. Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV) de beta koronavirüs ailesinin birer üyeleridir (15,16). Genom dizilimi ve filogenetik analiz, COVID-19'a neden olan koronavirüsün, Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) virüsü ile aynı alt cinste, ancak farklı dalda bir betakoronavirüs olduğunu göstermiştir. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesinin Koronavirüs Çalışma Grubu, bu virüsün Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmesini önermiştir (12). Başka bir betakoronavirüs olan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) virüsüyle genetik olarak daha uzaktan ilişkilidir (17,18). En yakın RNA dizi benzerliği iki yarasa koronavirüsüne benzeyip yarasaların birincil kaynak olması muhtemelse de; COVID-19'a yol açan virüsün doğrudan yarasalarla mı yoksa başka bir mekanizma ile mi (örneğin bir ara konakçı aracılığıyla) bulaştığı kesin olarak bilinmemektedir (19).

2003 Şubat ayında DSÖ, Çin'in Guangdong Eyaletinde hızlı progrese olan yaklaşık 300 solunum yolu hastalığı vakası ve beş ölüm bildirdi. Sonraki ay boyunca Hong Kong, Vietnam, Singapur ve Kanada'dan benzer vakalar bildirildi (18). Dünya'daki bu ilk koronavirüs salgını, DSÖ tarafından "Şiddetli Akut Solunum Sendromu" (SARS) olarak adlandırıldı (21). 2019'da COVID-19'a neden olan başka bir yeni koronavirüs ortaya çıktığında SARS-CoV-2 olarak isimlendirildiği için SARS-CoV virüsü SARS-CoV-1 olarak güncellendi (12). 2003'ün Temmuz ayında bu küresel salgının sonunda, 774 ölüm ve yüzde 9,6 vaka ölüm oranı ile toplam 8096 vaka bildirildi (22).

Haziran 2012'de ise Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde zatürre ve akut böbrek yetmezliği ile hastaneye yatırılan bir hastanın balgam incelemesinde yeni bir koronavirüs tespit edildi (23). Birkaç gün sonra, akut solunum yetmezliği ve akut böbrek yetmezliği olan ikinci bir hastada neredeyse aynı virüsün tespit edildiğine dair rapor çıktı (24,25). Eylül 2012'de, dünya çapında bulaşıcı hastalık salgınları ile ilgili bilgi paylaşan internet veritabanlı bir raporlama sistemi olan ProMed Mail'de yeni bir koronavirüs enfeksiyonu raporlandı (23). Başlangıçta İnsan

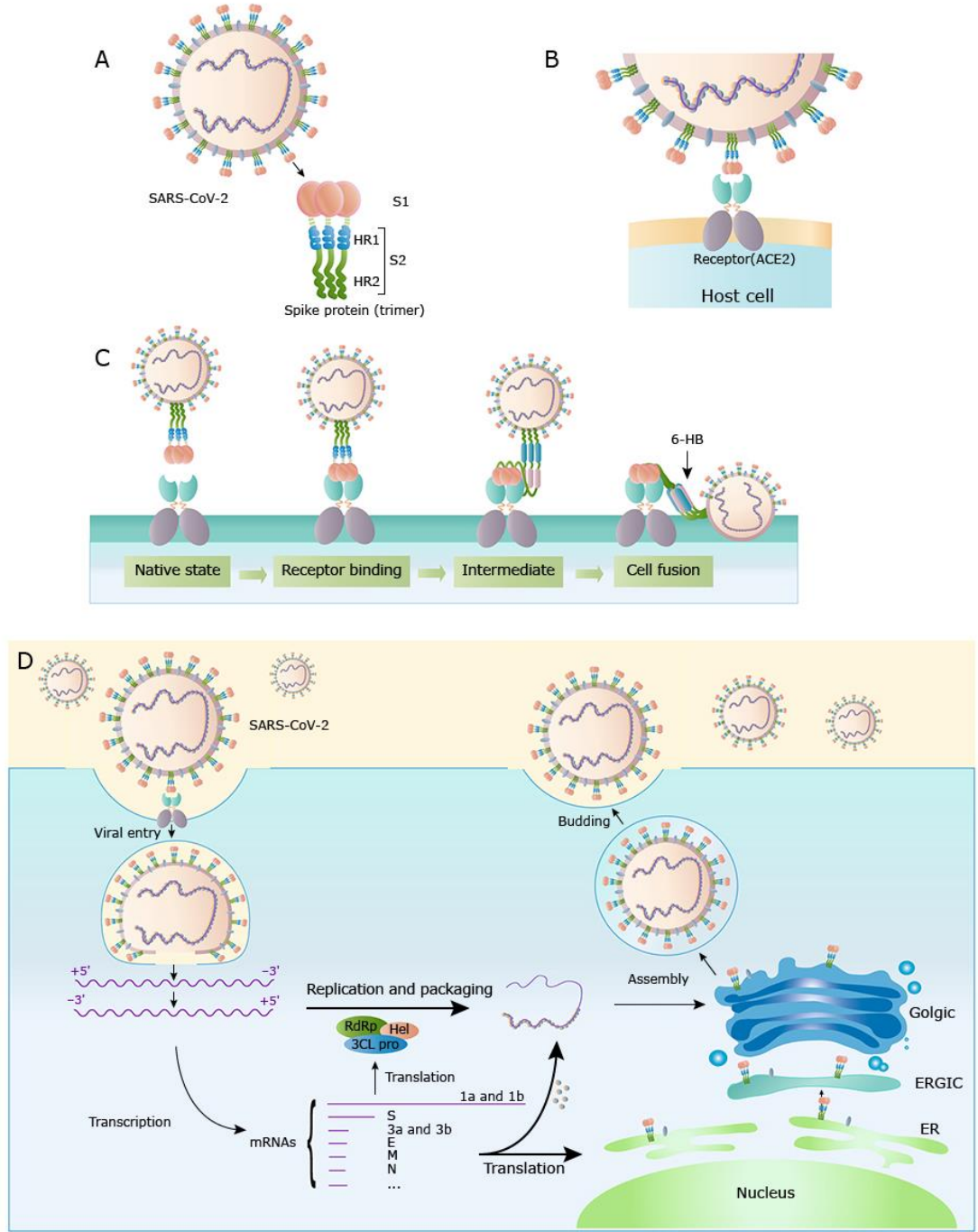
Koronavirüsü-EMC (Erasmus Tıp Merkezi) olarak isimlendirilen bu yeni koronavirüs, sonraları Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) adını almıştır (26). Nisan 2012'den itibaren, DSÖ'ye laboratuvarca tanısı doğrulanmış 2400'den fazla MERS-CoV ile enfekte olmuş hasta bildirilmiştir (27).

2.2. SARS-CoV-2 ve COVID-19

SARS-CoV-2'nin başka bir hücreye girişinde kullandığı konak reseptörü, SARS-CoV'daki gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2)'dir (28). SARS-CoV-2, spike proteininin reseptör bağlayıcı gen bölgesi aracılığıyla ACE2'ye bağlanır (Şekil1) (29). Hücresel proteaz TMPRSS2 de SARS-CoV-2 hücre girişi için önemli rol oynamaktadır (30).

Diğer virüslere benzer şekilde, SARS-CoV-2 de zamanla mutasyona uğrayarak gelişim göstermiştir. SARS-CoV-2 genomundaki çoğu mutasyonun viral fonksiyon üzerinde hiçbir rolü yoktur. Bazı varyantlar, popülasyonlar içinde hızlıca kendilerini göstermeleri, bulaşma hızları ve klinik etkilerine ilişkin veriler nedeniyle geniş çapta dikkat çekmiştir; bunlar endişe verici varyantlar olarak kabul edilir. DSÖ de bu tehlikeli varyantlar için Yunan alfabesindeki harflerden alfa, beta, delta ve gama gibi etiketler belirlemiştir (31).

Bilindiği üzere ilk adı 2019-nCoV olan ve DSÖ tarafından adı SARS-CoV-2 olarak güncellenen virüsün insanlarda oluşturduğu hastalığa da COVID-19 ismi verilmiştir (12).



Şekil 3: SARS-CoV-2 Başak Proteininin Yapısı ve İşlevi (29)

- (A) Başak (S) proteininin şematik yapısı.
- (B) Başak (S) proteini, ACE2 reseptörüne bağlanır.
- (C) Spike (S) proteininin aracılık ettiği bağlanma ve virüs-hücre füzyon süreci.
- (D) SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki yaşam döngüsü.

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü-2.

2.2.1. Epidemiyoloji

İlk kez Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde 2019'un Aralık ayında tespit edilen SARS-CoV-2'nin yaptığı hastalık olan COVID-19 enfeksiyonu ve salgını, kısa sürede 100'ü aşkın ülkeye yayılım gösterdi ve bunun neticesinde 2020'nin Mart ayında COVID-19 hastalığı DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edildi (16).

SARS-CoV-2'nin bulaşmasının başlıca yolu, doğrudan insandan insana solunum yoludur. Bulaşın, solunum partikülleri yoluyla yakın mesafeli temas neticesinde (yaklaşık altı fit veya iki metre içinde) meydana geldiği düşünülmektedir. Enfekte bir hasta öksürdüğünde, hapşırduğunda veya konuştuğunda solunum salgılarından salınan virüs, başkası tarafından solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi halinde bulaşabilir. Bir kişi ellerini bu salgılara veya kontamine yüzeylere dokunur ve ardından gözlerine, burnuna veya ağızına temas ettirirse de bulaş oluşabilir; ancak kontamine yüzeylerin bulaşın ana yolu olduğu düşünülmemektedir (32).

SARS-CoV-2 ayrıca hava yoluyla (belli bir süre boyunca havada kalan parçacıkların solunması ile) daha uzun mesafelere bulaşabilir; ancak bu bulaşma şeklinin salgının yayılmasına ne ölçüde katkıda bulunduğu net olarak belli değildir (33-35). Bazı yazılı bildirimlerde, restoran gibi kapalı ve iyi havalandırılmamış ortamlarda daha uzun mesafeli hava yoluyla bulaşma potansiyeli vurgulanmıştır (36-38). SARS-CoV-2; dışkı, kan, gözyaşı ve meni dahil olmak üzere solunumla ilişkili olmayan örneklerde de tespit edilmiştir; ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü hala belirsizliğini korumaktadır (39-41). DSÖ ve Çin tarafından ortak hazırlanan bir rapora göre; fekal-oral yolla bulaşma, salgının yayılmasında önemli bir etken olarak görünmemektedir (42). Bununla birlikte hastalığın kan ürünleri ve enjektör iğneleri gibi kan yoluyla bulaşma ihtimali de düşük görünmektedir; zira solunum yolu virüsleri genellikle kan yoluyla bulaşmaz. Ayrıca SARS-CoV-2, MERS-CoV ve SARS-CoV için transfüzyonla bulaşan enfeksiyon vakası bildirilmemiştir (43).

Enfekte kişilerin üst solunum yolu örneklerinden alınan viral RNA seviyelerinin en yüksek olduğu dönem, hastalığın erken evresi kabul edilir ve bu dönemde bulaşırtıcılık ihtimali daha yüksek bulunmuştur (44). Çin'deki 77 bulaşma

çifti arasında yapılan bir modelleme çalışması, enfekte kişiye temas ile semptomların başlangıcı arasındaki ortalama sürenin 5,8 gün olduğunu, bulaştırıcılığın semptom başlangıcından iki gün önce ve bir gün sonra pik yaptığını ve yedi gün içinde azaldığını tahmin etmiştir (45).

Bulaşma oranları ev gibi toplu ortamlarda en yüksek olmasına karşın; sosyal aktiviteler ve iş toplantılarından sonra sıklıkla bildirilen vaka kümeleri, ev dışında sosyal temas yoluyla bulaşma riskine de dikkat çekmektedir. Enfeksiyonun aşırı yayılması, genellikle kalabalık ve kapalı bir ortamda uzun süreli grup maruziyetinin ardından meydana gelir. Örneğin, bir koro grubundaki bulaş serisinde, semptomatik bir indeks vaka ile aynı uygulamaya katılan 61 üye arasından 33 doğrulanmış ve 20 olası vaka bildirilmiştir (37). Veriler sınırlı da olsa, dış mekanlarda bulaş riski kapalı ortamlara nazaran ciddi ölçüde daha düşük görünmektedir. Fakat yine de, COVID-19'lu bir kişiyle yakın temas, açık havada da bir risk olmaya devam etmektedir (46).

SARS-CoV-2'nin, enfeksiyonu taşıyan fakat semptomu bulunmayan (daha sonra semptom geliştirenler dahil) kişilerden de bulaştığı kanıtlanmıştır. Ancak asemptomatik ve presemptomatik bireylerin kendilerini izole etme ihtimaleri daha düşük olduğundan, bu kişilerden kaynaklanan bulaştırıcılığın salgına ne ölçüde katkı sağladığı belirsizdir. Yine de asemptomatik bir vakadan bulaş riski, semptomatik olandan daha düşüktür (47,48). Örneğin, Singapur'da 628 COVID-19 vakası ve 3790 yakın temasının analizinde, semptomatik bir kişinin temaslıları arasındaki ikincil enfeksiyon riski, asemptomatik bir bireyin temaslılarına kıyasla 3,85 kat daha yüksek bulunmuştur (49). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık ve Kontrol Önleme Merkezi (CDC) tarafından yapılan bir modelleme çalışması, bulaşın %59'unun semptomu olmayan kişilerden kaynaklanabileceğini tahmin etmiştir. Bunların %35'ini presemptomatik bireylerin ve %24'ünü de asemptomatik kişilerin oluşturduğu öngörülmektedir (50).

Bazı raporlar, SARS-CoV-2 ile enfekte olan bireylerin yüzde 20'ye yaklaşan oranda hastaneye yatarak tedavi almayı gerektiren ciddi hastalık geçirdiğini gösteriyor. Oranlarda farklılıklar olsa da, hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık dörtte birinin Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) tedavi alması gerekir. Bu oran da

toplam enfekte nüfusun yaklaşık yüzde 5 ila 8'ini tekabül eder. Raporlarda bildirilen YBÜ'de takip edilen hasta oranlarındaki uyumsuzluklar; uygulamadaki kültürel farklılıklar, YBÜ yatış endikasyonlarının subjektifliğinin yanı sıra yaş ve komorbid hastalıklar gibi predispozan faktörlerdeki farklılıklardan kaynaklanabilir (51-55). Aşağıda bazı ülkelerdeki raporlara göre YBÜ'de tedavi alan hastaların oranları verilmiştir:

- Çin kohortlarında, YBÜ'ye kabul veya ağır hastalık oranları yüzde 7 ila 26 arasında değişmekteydi (52,53,56).

- İtalya'dan gelen bazı raporlar Çin'de bildirilen oranlara benzer şekilde YBÜ'ye kabul oranının, toplam COVID-19 vakasının yüzde 5 ila 12'si ve hastanede yatan tüm hastaların yüzde 16'sı olduğunu bildirdi (57,58).

- ABD'den bildirilen raporlara göre New York'ta COVID-19 sebebiyle hastaneye yatırılan 5700 hastadan 1151'inde (% 20) mekanik ventilasyon ihtiyacı gerekti (5). ABD'nin Washington Eyaletinde COVID-19 pnömonisi olan 21 kritik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların yüzde 81'i YBÜ'de tedavi aldı ve yüzde 71'i entübe edildi (59). Bununla birlikte, bu yüksek oranın muhtemel sebebi, çalışmadaki hastaların büyük ölçüde bölgedeki bir huzurevinden gelen yaşlı kişiler olmasıydı. 2449 hasta üzerinden yapılan daha büyük bir çalışmada, YBÜ'ye kabul oranının %11,5 olduğu rapor edildi (60). Houston, Texas'ta ikinci bir dalganın analizinde, ilk dalgalanmaya kıyasla daha küçük bir hasta oranı YBÜ'ye kabul edildi (yüzde 38'e karşı %20). Daha düşük YBÜ'ye kabul oranları, ikinci dalgalanma daha az komorbiditesi olan ve daha genç bir hasta grubunu içerdiği için olabilir (61).

Çin kohortlarında kritik durumdaki hastaların dörtte üçü erkek iken, diğer bölgelerden elde edilen verilerde, kadın ve erkek oranının eşit olduğunu öne süren bazı raporlar (47,49) ve erkeklerin baskın olduğunu öne süren raporlar mevcuttur (62,63).

2.2.2. Klinik Özellikler

COVID-19 için kuluçka süresinin, semptomlara maruz kalmanın başlangıcından itibaren 4-5 günlük bir medyan süre ile 14 güne kadar uzadığı düşünülmektedir (56,64,65). Bir çalışma, semptomatik COVID-19'lu kişilerin %97.5'inin SARS-CoV-2 virüsünü aldıktan sonraki 11,5 gün içinde belirti gösterdiğini bildirmiştir (65).

COVID-19'un hastalık başlangıcında mevcut olan belirti ve semptomlar değişiklik gösterir (46). Hastalık süresince COVID-19'lu birçok kişinin yaşadığı semptomlar ve görülme sıklıkları aşağıda verilmiştir (66):

- Öksürük (%50)
- Ateş veya titreme (%43)
- Kas ve eklem ağrıları (%36)
- Baş ağrısı (%34)
- Nefes darlığı veya nefes almakta zorluk (%29)
- Boğaz ağrısı (%20)
- İshal (%19)
- Yeni tat veya koku kaybı (<%10)
- Burun tıkanıklığı veya akıntısı (<%10)
- Mide bulantısı ya da kusma (<%10)

Semptomlar hastalığın şiddetine göre farklılık gösterebilir. Örneğin, COVID-19 pnömonisi ile hastaneye yatırılan kişilerde nefes darlığı, daha hafif hastalığı olan ve hastaneye yatırılmamış hastalara göre daha yaygındır (67,68). COVID-19'un atipik prezentasyonları sık görülür. Yaşlı ve komorbid hastalığı olan kişiler, daha genç veya komorbiditesi olmayan kişilere kıyasla, daha geç ateş ve solunum semptomları yaşayabilir (69,70). Hastanede yatan 1.099 hastayla yapılan bir çalışmada, hastaneye başvuru sırasında hastaların sadece %44'ünde ateş saptanmış; ancak hastaların %89'unda hastanede yattığı süre boyunca en az bir kez yüksek ateş tespit edilmiştir (56). Genel olarak semptomatik COVID-19 hastaları arasında öksürük, kas-eklem ağrısı ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlar olarak yer alır.

Ayaktan takip edilen hastalarda ise yorgunluk, baş ağrısı ve kas ağrıları en sık bildirilen semptomlardır ve boğaz ağrısı ile burun tıkanıklığı veya burun akıntısı (rinore) da bu hastalarda rastlanabilir. COVID-19'lu birçok kişi, bazen ateş ve alt solunum yolu belirti ve semptomlarından önce bulantı, kusma veya ishal gibi gastrointestinal semptomlar yaşar (71). Bir çalışmada hastaların üçte birinde, özellikle kadınlar ve genç veya orta yaşlı hastalarda, koku (anosmi) veya tat (ageusia) kaybı yaygın olarak raporlanmıştır (72). COVID-19 enfeksiyonunda bazı klinik özellikler (özellikle koku veya tat bozuklukları) diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın olsa da (73), COVID-19'u güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek spesifik semptom veya işaret yoktur (74). Bunların haricinde konjonktivit de COVID-19 hastalığında nadir görülen semptomlardan biridir (41). Ayrıca dermatolojik semptomların da COVID-19 ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (75,76). Klinik tablo çeşitli olsa da, COVID-19'lu 171 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada raporlanan en yaygın cilt belirtileri şunlardır: Makülopapüler döküntü (%22), el ve ayak parmaklarının renksiz lezyonları (%18) ve kurdeşen (%16) (77). Vücutta multisistemik semptomlara neden olan COVID-19 hastalığının hastaneye yatış, oksijen ve ventilasyon ihtiyacı gerektiren en belirgin tablosu olan pnömoni ise; başlıca ateş, öksürük, dispne ve göğüs görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize, enfeksiyonun en sık görülen ciddi belirtisidir (51,53,56).

SARS-CoV-2 için ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testine ve serolojik çalışmalara dayanan mevcut veriler, asemptomatik enfeksiyonların yaygın olabileceğini ve toplam enfeksiyon sayısının muhtemelen bildirilen vaka sayısından daha fazla olduğunu öne sürüyor (78,79). Ayrıca hastalarda semptomlar başlamadan önce de göğüs görüntülemelerinde anormallikler saptanabilir (80).

COVID-19'lu 44.000'den fazla kişiyi içeren Çin'in büyük bir kohort çalışması, hastalık şiddetinin hafif ile kritik arasında değişebileceğini gösterdi (22).

- Hafif ile orta (hafif semptomlardan hafif pnömoniye kadar): %81

- Şiddetli (dispne, hipoksi veya görüntülemelerde %50'den fazla akciğer tutulumu): %14
- Kritik (solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ sistemi işlev bozukluğu): %5

Bu çalışmada, ölümlerin tamamı kritik hastalığı olanlarda gerçekleşmiş olup genel vaka ölüm oranı %2.3 idi. Kritik hastalığı olan hastaların ise vaka ölüm oranı %49 idi (22). ABD'de 22 Ocak – 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında bildirilen COVID-19 vakaları arasında, YBÜ'de tedavi edilen %2'lik grup dahil olmak üzere hastaneye kaldırılan kişilerde vaka ölüm oranı %14'tür. Genel olarak tüm vakaların %5'i ölmüştür (66).

Vaka ölüm oranı, yalnızca kanıtlanmış vakalar arasındaki ölüm oranını gösterir. Birçok SARS-CoV-2 enfeksiyonu asemptomatik olduğundan ve hastalığı hafif geçiren birçok kişiye tanı konulmadığından, enfeksiyon ölüm oranı (enfeksiyonu olan tüm bireyler arasındaki tahmini ölüm oranı) ise oldukça düşüktür. Bazı analizlerde, lokasyona ve risk gruplarına göre önemli ölçüde değişkenlik göstermekle birlikte enfeksiyon ölüm oranının % 0,15 ile % 1 arasında olduğu öngörülmektedir (81,82).

Çin'in Wuhan kentinde yapılan çok sayıda erken çalışmada, ciddi COVID-19 hastalığı olan hastalar arasında, hastalık başlangıcından nefes darlığı yaşadıkları zamana kadar geçen medyan süre 5-8 gündü. Hastalığın başlangıcından Akut Solunum Sıkıntısı Sendromuna (ARDS) kadar geçen medyan süre ise 8-12 gündü ve hastalığın başlangıcından YBÜ'ye kabule kadar geçen medyan süre 9,5-12 gündü. Hastanede yatan tüm hastaların %26 - %32'si YBÜ'ye kabul edildi. Tüm hastaların %3-17'sinde ARDS vardı. Bu oran hastanede yatan hastalarda %20 - %42 ve YBÜ'ye kabul edilen hastalarda ise %67 - %85 arasında değişmekte idi. YBÜ'ye kabul edilen hastaların ölüm oranı, hasta popülasyonunun özelliklerine bağlı olarak %39 ile %72 arasında değişmekte idi. Hayatta kalan hastalar arasında medyan hastanede yatış süresi 10-13 gündü (51-53,56).

2.2.3. Hastalığın Seyri ve Komplikasyonlar

Erken dönemde şiddetli semptomları olmayan bazı hastalar bir hafta sonra şiddetli hastalık tablosuna ilerleyebilir (83). Wuhan'da şiddetli SARS-CoV-2'ye bağlı pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan 138 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, dispnenin semptomların başlamasından sonra ortalama beş gün içinde geliştiği ve hastaneye başvurunun ise ortalama yedi gün sonra gerçekleştiği bildirilmiştir (53). Başka bir çalışmada, dispne şikayeti oluncaya kadar geçen ortalama süre sekiz gün olarak bildirilmiştir (51).

COVID-19'un çeşitli komplikasyonları tanımlanmıştır:

Solunum yetmezliği: ARDS, şiddetli hastalığı olan hastalarda en önemli komplikasyondur ve dispne başladıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. Yukarıda bahsedilen 138 hasta üzerinde yapılan çalışmada, semptomların başlamasından sekiz gün sonra ortalama yüzde 20 oranında ARDS geliştiği; hastaların yüzde 12,3'ünün entübe edildiği aktarılmıştır (53). ABD'de yapılan büyük çalışmalarda, hastanede yatan hastaların yüzde 12 ila 24'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (84).

Kardiyak ve kardiyovasküler komplikasyonlar: Bu komplikasyonlar arasında aritmiler, miyokardiyal hasar, kalp yetmezliği ve şok yer almaktadır (53,59).

Tromboembolik komplikasyonlar: Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere venöz tromboembolizm (VTE), COVID-19'lu ağır hastalarda ve YBÜ'deki hastalarda yaygındır. Oranlar yüzde 10 ila 40 arasında değişmektedir (85). Ek hastalığı olmayan 50 yaşın altındaki hastalarda bile uzuv iskemisine neden olan arteriyel trombotik komplikasyonlar bildirilmiştir (86).

Nörolojik komplikasyonlar: Ensefalopati, özellikle kritik hastalar arasında COVID-19'un yaygın bir komplikasyonudur. Bir çalışmada hastanede yatarak tedavi alan hastaların üçte birinde ensefalopati bildirilmiştir. İnme, hareket bozuklukları, motor ve duyuusal defisitler, ataksi ve nöbetler daha nadiren görülür (87).

İnflamatuvar komplikasyonlar: Şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda inatçı ateş yüksekliği, D-Dimer ve Ferritin gibi yüksek seyreden inflamatuvar belirteçler ve proinflamatuvar sitokinler ağır bir inflamatuvar yanıtın laboratuvar bulguları olabilir. Bu laboratuvar bozuklukları kritik ve ölümcül hastalıkla ilişkilendirilmiştir (88). Bu özellikler Sitokin Fırtınasına benzetilmiş olsa da, COVID-19'daki proinflamatuvar sitokin seviyeleri, Sitokin Fırtınasında görülenlerden önemli ölçüde düşüktür (89).

İkincil enfeksiyonlar: Genel olarak COVID-19 hastalığının sık görülen komplikasyonları gibi görünmemektedir. Başta Çin olmak üzere yapılan 9 çalışmanın analizinde raporlanan bakteriyel veya fungal koenfeksiyon oranı sadece yüzde 8'di (806 hastanın 62'sinde); bunlar temelde solunum yolu enfeksiyonları ve bakteriyemiye içeriyordu (90). Sıklığı tam net olmamakla birlikte birtakım raporlarda, immun sistemi yeterli olup COVID-19'a bağlı ARDS gelişen hastalar arasında olası İnvaziv Aspergillozis bildirilmiştir (91). Hindistan'da yakın zamanda COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların bir kısmında mukormikoz vakaları bildirilmiştir. İnsidansı belli değildir; ancak bazı raporlar Mayıs 2021'in sonuna kadar yaklaşık 15.000 mukormikoz vakasının meydana geldiğini öne sürmektedir (92).

İyileşme ve uzun vadeli sekel: COVID-19'dan sonra iyileşme süresi oldukça değişkendir. Hastalığın ciddiyetine ek olarak yaşa ve önceden var olan komorbid hastalıklara bağlıdır. Hafif enfeksiyonu olan hastaların nispeten daha hızlı iyileşmesi beklenirken (tahminen 2 hafta içinde), şiddetli hastalığı olan birçok hastanın iyileşmesi için daha uzun bir zamana ihtiyacı vardır (tahminen 2 ila 3 ay). En yaygın kalıcı olan semptomlar; bitkinlik, dispne, göğüs ağrısı, öksürük ve bilişsel bozukluklardır. Veriler ayrıca solunum işlev bozukluğu ve kardiyak patolojilerin de sekel kalabileceğini bildirmektedir (93,94).

2.2.4. Risk Faktörleri

Yaş, şiddetli ve kritik hastalık mortalite ve komplikasyonlar için önemli risk faktörlerindedir. Çin'de 44.000 COVID-19 vakasının bulunduğu kohortta Vaka Ölüm Oranı'nın ileri yaşa bağlı olarak arttığı ve en yaşlı grupta en yüksek seviyede seyrettiği saptanmıştır (Tablo-1) (95).

Tablo 1: Çin'de yapılan bir kohort çalışmasında mortalitenin yaş gruplarına göre dağılımı (93)

YAŞ ARALIĞI	MORTALİTE (%)
>80 yaş	14,8
70-79 yaş	8,0
60-69 yaş	3,6
50-59 yaş	1,3
40-49 yaş	0,4
<40 yaş	0,2

Çin'deki geniş bir başka kohortta; iskemik kalp hastalığı olanların %10,5'inin, diyabeti olanların %7,3'ünün, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) olanların %6,3'ünün ve malignite hastalarının %5,6'sının COVID-19 ile ilişkili hastalıktan öldüğü bildirilmiştir (9). Var olan iskemik inme, diyabetes mellitus, KOA ve Kronik Böbrek Yetmezliğinin (KBY) tümü, COVID-19'a bağlı artan hastalık şiddeti ve olumsuz komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon ve kardiyomyopatileri içeren kalp hastalıkları bireylerin COVID-19'a bağlı şiddetli hastalık riskini artırır. Hipertansiyonu olan bireyler de, COVID-19'un sebep olduğu şiddetli hastalık riski altında olabilir ve antihipertansif ilaçlarını mevcut düzenlerinde kullanmaya devam etmelidirler (96).

Hastanede yatan hastaların kritik veya ölümcül hastalık riski artmıştır (5,6). Pandeminin erken dönemlerinde New York'ta COVID-19 nedeniyle hastanede tedavi altına alınan 2741 hastayı içeren bir çalışmada, 665 hastanın (yüzde 24) öldüğü veya bakımevine taburcu edildiği bildirilmiştir (84). İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan 647 hastanın ise yüzde 60'ı ölmüştür. COVID-19'a bağlı

hastane içi mortalite oranının, influenzadan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Örneğin, ABD Gaziler Sağlık İdaresi'nden alınan verilerin bir analizinde, COVID-19 hastalarının hastaneye yatış sırasında mortalite olasılığının, influenza hastalarına kıyasla beş kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (yüzde 21'e karşı yüzde 3,8) (97).

ABD'de CDC, COVID-19 enfeksiyonunun şiddetli veya kritik olmasıyla (hastaneye yatış, YBÜ'ye kabul, mekanik ventilasyon ihtiyacı veya ölümlerle sonuçlanan hastalık) ilişkili komorbid hastalıkların bir listesini oluşturmuştur. Bu komorbidite ve risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir (98):

- Malignite
- Diyabetes mellitus tip1 ve tip2
- Kronik böbrek yetmezliği
- KOAH ve diğer akciğer hastalıkları (intertisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibroz, pulmoner hipertansiyon dahil)
- Serebrovasküler hastalıklar
- Kalp hastalıkları (Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopatiler)
- Hipertansiyon
- Organ veya kök hücre nakli yapılan hastalar
- Obezite ($BMI \geq 30\text{kg/m}^2$) ve fazla kilolu ($BMI: 25- 29 \text{kg/m}^2$)
- Gebelik
- Astım
- Kortikosteroidler veya diğer immunsupresif ilaçların kullanımı
- Demans dahil nörolojik hastalıklar
- Karaciğer hastalıkları
- Orak hücre hastalığı
- HIV
- Sigara
- Madde kullanım bozuklukları

Bunların haricinde erkek cinsiyet, dünyadaki birçok çalışmada şiddetli hastalık ve mortalite açısından daha riskli bulunmuştur. ABD ve Birleşik Krallık'ta

yaşayan Siyah, Hispanik ve Güney Asyalı insanlarda diğer ırklara kıyasla, yüksek ihtimalle sağlığın sosyal belirleyicilerindeki temel eşitsizliklerle de ilişkili olarak, COVID-19 nedeniyle orantısız olarak yüksek sayıda hasta ve ölüm raporlanmıştır (99). Komorbiditeleri ve sosyoekonomik düzeyi inceleyen bazı analizler ise, hastanede yatan hastalarda Afro-Amerikan köken veya Hispanik etnik köken ile COVID-19'un olumsuz sonuçları arasında bir ilişki tespit edememiştir (100).

2.2.5. Tanı

2.2.5.1. Moleküler Testler

COVID-19'un tanısı ve üst solunum yolundan SARS-CoV-2 RNA'sını saptamak için Nükleik Asit Amplifikasyon Testlerinden (NAAT) en yaygın olan Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testi tercih edilen ilk tanı testidir (101). Bazı ortamlarda antijen testi hızlı sonuç vermesi sebebiyle kullanılan ilk test olabilir, ancak antijen testlerinin duyarlılığı NAAT'lerinkinden daha düşüktür ve negatif antijen testleri genelde NAAT ile doğrulanmalıdır. SARS-CoV-2 için pozitif bir NAAT; örneğin RT-PCR genellikle COVID-19 tanısını doğrulamak için yeterlidir. Ek tanı testi gerekli değildir. Bununla birlikte, hastanede yatan hastalarda yönetim için ek testler gerekebilir. COVID-19'lu hastalarda, semptomların başlamasından sonraki haftalar boyunca üst solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı saptanabilir (45). Fakat uzun süre viral RNA bulunması, mutlaka devam eden bulaştırıcılığa işaret etmez. Birçok kişi için tek bir negatif NAAT sonucu COVID-19 tanısını dışlamak için yeterlidir. Bir hastada ilk test negatif sonuçlanır ancak COVID-19 şüphesi ve olası semptomlar devam ederse ve enfeksiyon varlığının doğrulanması önemliyse testin tekrar edilmesi önerilir. Tekrar testi için en uygun zamanlama kesin olarak bilinmese de; genellikle ilk testten 24 ila 48 saat sonra gerçekleştirilir. İlk 24 saat içinde testin tekrarlanması önerilmez. COVID-19 şüphesi bulunan ve SARS-CoV-2 NAAT'si negatif olan hastanede yatarak tedavi alan hastalarda, karakteristik laboratuvar parametreleri ve görüntüleme bulguları COVID-19 enfeksiyonunun klinik tanısı için daha yol gösterici olabilir (102).

COVID-19 şüpheli semptomları taşıyan ve hastaneye başvuran tüm hastalar aksi ispat edilinceye ve COVID-19 tanısı dışlanıncaya dek enfekte kabul edilmeli, bulaşı engellemeye yönelik koruyucu önlemler alınmalıdır. T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu'nun yayımladığı COVID-19 Enfeksiyonu Rehberinde olası ve kesin vaka tanımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo-2) (4):

Tablo 2: COVID-19 Enfeksiyonu Olası ve Kesin Vaka Tanımları

Olası Vaka
A: » Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE » Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması VE » Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü VEYA
B: » Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE » Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden VEYA
C: » Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE » Hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)* VE » Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması *SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği VEYA
D: » Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.
Kesin Vaka
» Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular.

Üst solunum yolu örnekleri SARS-CoV-2 NAAT ve RT-PCR için ilk seçenek örnekler olarak kabul edilir. ABD’de CDC şu yollar ile uygun numune ve örneklerin alınmasını önermektedir (103):

- Bir sağlık çalışanı tarafından alınan nazofarengeal sürüntü örneği
- Bir sağlık çalışanı tarafından alınan orofarengeal sürüntü örneği
- Her iki ön burun deliğinden bir sağlık çalışanı veya gözetim altındaki hasta tarafından alınan sürüntü örneği
- Bir sağlık çalışanı veya gözetim altındaki hasta tarafından toplanan burun ortası konka swabı
- Bir sağlık çalışanı tarafından alınan burun veya nazofarengeal aspirasyon örneği
- Gözetim altındaki hasta tarafından toplanan tükürük örneği (1 ila 5 ml)

2.2.5.2. Laboratuvar Testleri

Hastanede yatan COVID-19 hastaları arasındaki yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek karaciğer enzim seviyeleri, yüksek laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (ferritin, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki bozukluklar yer almaktadır (104). Toplam beyaz küre sayısı değişiklik gösterse de lenfopeni sık görülür. Hatta lenfopeni, COVID-19’lu hastalar arasında en yaygın laboratuvar bulgusudur ve hastanede yatarak tedavi alan hastaların %83’ünde bulunur (105). New York City’de COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 393 yetişkin hastadan oluşan bir seride, hastaların yüzde 90’ında lenfosit sayısı <1500/microL bulunmuştur. Yaklaşık yüzde 15 oranında da lökositoz (>10.000/microL) ve lökopeni (<4000/microL) bildirilmiştir (104). Lenfopeni, nötrofil, yüksek serum alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyeleri, yüksek LDH, yüksek CRP ve yüksek ferritin seviyeleri hastalık şiddetinin artışıyla ilişkili olabilir. COVID-19 pnömonili birçok hastanın başvuru esnasında serum prokalsitonin seviyeleri normal iken; YBÜ’de tedavi alan hastalarda prokalsitonin seviyesinin yükselme ihtimali daha fazladır (51,53). Ayrıca yüksek D-dimer seviyeleri ve şiddetli lenfopeni dahil olmak

üzere birçok laboratuvar parametresi, kritik hastalık veya mortalite ile ilişkili bulunmuştur (106).

COVID-19 hastalığının şiddeti ile ilişkilendirilen birçok laboratuvar parametresi klinik araştırma ve çalışmalarda kendine yer bulmuştur (Tablo-3) (1,53). Bu parametreler bazı kaynaklarda ‘kötü prognoz kriterleri’ olarak da isimlendirilir (4). Ayaktan tedavi edilen hastalarda genellikle kötü prognoz kriterleri bulunmaz.

Tablo 3: Şiddetli COVID-19 hastalığı ile ilişkili laboratuvar parametreleri (1,53).

Parametre	Eşik Değer	Normal Aralık
D-Dimer	>1000 ng/mL	<500 ng/mL
CRP	>100 mg/L	<8.0 mg/L
LDH	>245 birim/L	110 ila 210 birim/L
Troponin-T	>2× normalin üst sınırı	Kadınlarda 0 ila 9 ng/L; Erkeklerde 0 ila 14 ng/L
Ferritin	>500 mcg/L	Kadınlarda 10 ila 200 mcg/L; erkeklerde 30 ila 300 mcg/L
CPK	>2× normalin üst sınırı	40 ila 150 birim/L
Mutlak lenfosit sayısında azalma	<800/microL	1800 - 7700/microL

COVID-19: koronavirüs hastalığı 2019; CRP: C-reaktif protein; LDH: laktat dehidrojenaz; CPK: kreatin fosfokinaz.

Şiddetli COVID-19’lu bazı hastalarda yüksek ateş, yüksek inflamatuvar parametreler ve yüksek proinflamatuvar sitokinler ile Sitokin Fırtınasını andıran coşkulu bir inflamatuvar yanıt görülebilir; bu laboratuvar bozuklukları kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (88). Ayrıca kimi çalışmalarda kritik COVID-19 hastalığı, yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri (IL-6 ve TNF gibi) ile ilişkili bulunmasına

rağmen, tespit edilen seviyelerin septik şoklu hastalara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (107).

2.2.5.3. Görüntüleme Bulguları

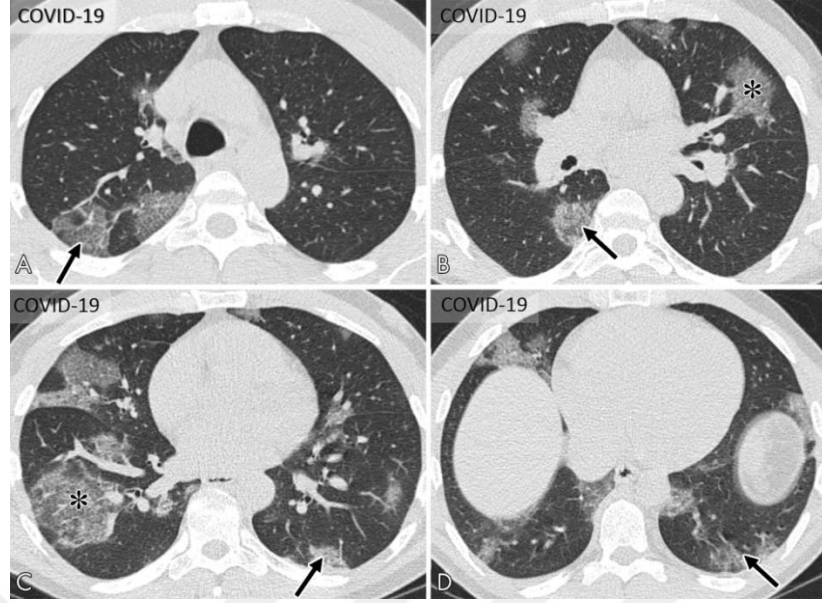
Göğüs radyografileri erken dönemde ve hafif hastalıkta normal bulunabilir. Hong Kong'da yapılan COVID-19'lu 64 hastanın retrospektif bir çalışmasında, hastaların yüzde 20'sinde hastalık boyunca herhangi bir anda göğüs radyografisinde herhangi bir anormallik gözlenmedi. Sık karşılaşılan patolojik radyografi bulguları; bilateral, periferik ve alt akciğer loblarını etkileyen konsolidasyon ve buzlu cam dansiteleridir (BCD). Akciğer tutulumu, semptom başlangıcından 10 ila 12 gün sonra şiddetli bir pikle birlikte hastalık seyri boyunca artış göstermiştir (108).

Toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) göğüs radyografisinden daha duyarlıdır. Bazı Toraks BT bulguları COVID-19'un tipik özelliği olsa da, hiçbir bulgu COVID-19 olasılığını tamamen dışlayamaz. ABD'de Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), COVID-19 taraması veya tanısı için Toraks BT'nin rutin olarak kullanılmamasını ve gerektiğinde hastanede yatan hastalar için kullanılmasını önermektedir (109). COVID-19'lu hastalarda Toraks BT'de en sık konsolidatif patolojileri olan veya olmayan buzlu cam opasifikasyonu görülür ve görüntüler viral pnömoni ile uyumludur (Şekil-4 ve Şekil-5) (110,117). Örneğin, COVID-19'lu 2700'den fazla hastada Toraks BT bulgularını değerlendiren çalışmaların sistematik bir incelemesinde, aşağıdaki patolojiler kayıt altına alınmıştır (111):

- Buzlu cam dansiteleri: %83
- Karışık konsolidasyonlu buzlu cam opaklaşmaları: %58
- Bitişik plevral kalınlaşmalar: %52
- İnterlobüler septal kalınlaşmalar: %48
- Hava bronkogramları: %46

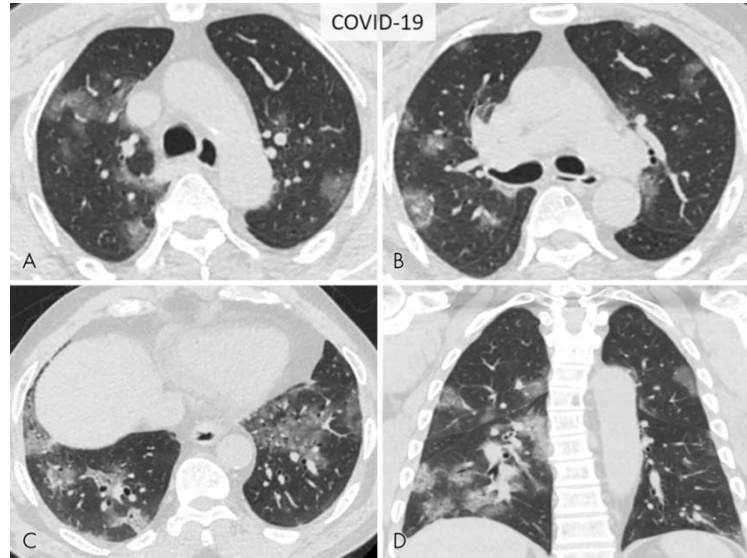
Daha nadir görülen diğer bulgular, “çılgin kaldırım deseni” olarak tanımlanan üst üste septal kalınlaşma ile birlikte buzlu cam opasifikasyonları, bronşektazi,

plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopatidir (111). COVID-19'daki Toraks BT bulguları genellikle bilateraldir, periferik dağılım gösterir ve sıklıkla alt lobları etkiler. Bu bulgular COVID-19'da sık görülmesine rağmen, ona özgü değildir ve sıklıkla diğer viral pnömonilerde görülür (Şekil-6) (112,117). Wuhan'da COVID-19'un değerlendirilmesi için hem RT-PCR testi hem de Toraks BT uygulanan 1014 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, RT-PCR testleri referans olarak kullanıldığında COVID-19 için "pozitif" bir Toraks BT (iki radyologun fikir birliği ile belirlendi) %97'lik bir duyarlılığa sahiptir; ancak özgüllük yalnızca %25 olarak rapor edilmiştir (113). Düşük özgüllük, benzer BT bulgularına neden olan diğer etiyolojilerle ilişkili olabilir. Çin'de COVID-19'lu 219 hasta ile ABD'de viral pnömoninin COVID-19 hariç diğer nedenleri saptanan 205 hastadan alınan Toraks BT'lerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, COVID-19 vakalarının periferik tutulumuna sahip olma ihtimali daha yüksek bulundu (yüzde 80'e karşı yüzde 57). Ayrıca zeminde buzlu cam dansiteleri (yüzde 91'e karşı 68), ince retiküler opasiteler (yüzde 56'ya karşı yüzde 22), vasküler kalınlaşma (yüzde 59'a karşı yüzde 22) ve ters halo işareti (yüzde 11'e karşı yüzde 1) de daha sık görüldü. Buna karşın merkezi ve periferik dağılıma sahip olma olasılığı (yüzde 14'e karşı yüzde 35), hava bronkogramı (yüzde 14'e karşı yüzde 23), plevral kalınlaşma (yüzde 15'e karşı yüzde 33), plevral efüzyon (yüzde 4'e karşı yüzde 39) ve lenfadenopati (yüzde 2,7'ye karşı yüzde 10) olasılıkları daha düşük bulunmuştur (114). Göğüs radyografilerinde olduğu gibi, Toraks BT de semptomların başlangıcından hemen sonra normal bulunabilir ve BT patolojilerinin hastalık seyri boyunca gelişmesi daha olası bulunmuştur (115). Ayrıca, Toraks BT patolojileri hastalarda semptomların başlamasından; hatta üst solunum yolu örneklerinden viral RNA'nın saptanmasından önce de tanımlanmıştır (116).



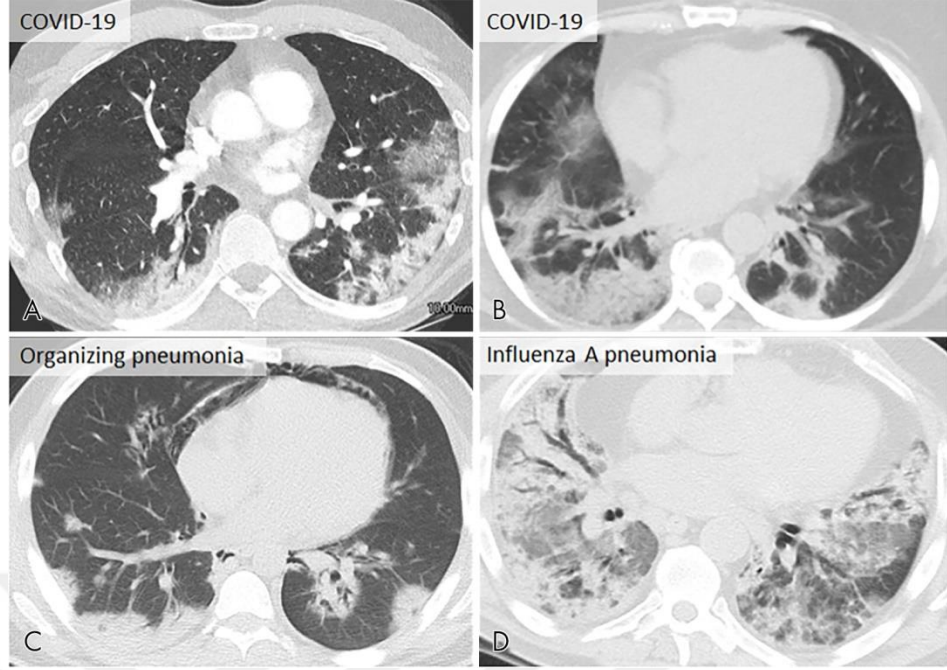
Şekil 4: COVID-19 için tipik BT görüntüleme özellikleri (117)

Pozitif RT-PCR (A–D) olan 52 yaşındaki bir erkekte akciğerlerin kontrastsız ince kesitli aksiyal görüntülemelerinde; üst üste binmiş interlobüler septal kalınlaşma ve görünür intralobüler çizilenmeler ile bilateral, çok odaklı yuvarlak ve periferik bcd (oklar) seçiliyor. BT: bilgisayarlı tomografi; RT-PCR: ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu; Bcd: Buzlu cam dansitesi.



Şekil 5: COVID-19 için tipik BT görüntüleme özellikleri-2 (117)

Pozitif RT-PCR'si olan 77 yaşındaki bir erkekte akciğerlerin kontrastsız ince kesit aksiyel (A–C) ve koronal çok düzlemli yeniden biçimlendirilmiş görüntüleri (D) iki taraflı, çok odaklı yuvarlak ve periferik bcd'leri göstermektedir.



Şekil 6: COVID-19 ve benzer bulgulara sahip diğer hastalıklar için tipik BT görüntüleme özellikleri (117)

Dört hastanın aksiyal görüntülerinde arka, periferik ve yuvarlak bcd'ler ve konsolidasyon görülüyor. COVID-19 (A, B), dermatomiyozite sekonder organize pnömoni (C) ve influenza A pnömonisi (D). Organize pnömoni ve influenza pnömonisi, BT ile COVID-19'dan ayırt edilemez.

2.2.6. Klinik Yönetim ve Tedavi

COVID-19 hastalarının yaklaşık %80'i, tıbbi müdahale veya hastanede yatarak tedaviyi gerektirmeyen hafif bir hastalığa sahiptir (66). Hafif COVID-19'lu hastaların (viral pnömoni ve hipokseminin olmaması olarak tanımlanır) çoğu ayaktan ve evde tedavi edilebilir. Orta derecede COVID-19'u (viral pnömonisi olan ancak hipoksemisi olmayanlar) ve şiddetli COVID-19'u (dispnesi, hipoksemisi veya akciğer infiltratları >%50 olanlar) olan hastalar, pulmoner hastalık hızla progrese olabileceğinden ve yakın izlem ve takibe ihtiyaç duyarlar ve bu tablolar hastaneye yatmayı gerektirir (105). Ayaktan tedavi stratejileri için sınırlı veri bulunmaktadır. Mevcut stratejiler genellikle pandeminin başından bu yana oluşan klinik deneyimlere dayanmaktadır. Poliklinik ortamında olası ya da kesin COVID-19 hastasının yönetiminde SARS-CoV-2 bulaş riskini azaltmak için adımlar atılmalı (hastayla mesafe koyarak, maske takarak) ve destekleyici bakım semptomatik tedaviye önem

verilmelidir (118). Destekleyici bakım semptomları yönetmeyi, hastaların doğru beslenmeyi sağlamasını ve özellikle yaşlı erişkinlerde sosyal izolasyon risklerine dikkat etmeyi içerir (119). Yaşlı hastalarda ve kronik tıbbi rahatsızlıkları olanlarda hastaneye yatış ve ölüm riski daha yüksektir; ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonu herhangi bir risk faktörü olmasa bile her yaştaki hastada ciddi hastalığa ve ölüme neden olabilir. Bir hastayı ayaktan takip ve tedavi etme kararı vaka bazında verilmelidir. Ayaktan tedavi gören tüm hastalara kendi kendine bakım, izolasyon ve takip ile ilgili talimatlar verilmeli ve herhangi bir kötüleşen semptom varlığında bir sağlık kuruluşu veya acil servise başvurmaları önerilmelidir (120). Yetişkin bir hastanın evinde bir nabız oksimetresine erişimi varsa, genel klinik durumu değerlendirmeye yardımcı olmak için SpO₂ ölçümleri kullanılması faydalı olabilir. Semptomatik tedavi; ateş, baş ağrısı, miyalji ve öksürük için ateş düşürücüler, analjezikler ve ekspektoran ilaçların kullanılmasını içerir. Dispnesi olan hastalar sırtüstü pozisyondan ziyade yüzüstü pozisyonda istirahat etmekten fayda görebilirler. Şiddetli nefes darlığı anksiyeteye sebebiyet verebileceğinden, sağlık çalışanları hastaları nefes egzersizleri konusunda eğitmeyi düşünmelidir (121). Hastalara dehidratasyonu önlemek için düzenli olarak sıvı almaları önerilmelidir. COVID-19'un erken fazında gerektiğinde istirahat önerilir. Dekametazon ya da glukokortikoid tedavi ayaktan takip edilen hastalarda önerilmez. Kortikosteroidlerin kullanımı hiperglisemi, nöropsikiyatrik semptomlar ve ikincil enfeksiyonlar gibi yan etkilere yol açabilir ve bunların tümünün ayaktan tedavi ortamında saptanması ve izlenmesi zor olabilir. Antikoagülanlar ve antitrombosit tedavi, VTE veya arteriyel trombozun önlenmesi için (hastanın başka endikasyonları yoksa veya bir klinik araştırmaya katılmadığı sürece) ayaktan tedavi ortamında başlatılmamalıdır. Yine ayaktan tedavi edilen hastalarda bakteriyel enfeksiyonun kesin kanıtlı bulguları yoksa antibakteriyel tedavi (azitromisin, doksisisiklin gibi) rutin olarak önerilmez (122). Genel olarak, bir hastanın olağan ilaç ve/veya takviye rejimine COVID-19 teşhisi konduktan sonra devam edilmelidir. COVID-19'lu ayaktan hamile hastaları yönetmek, hamile olmayan hastaları yönetmekle benzerdir (123).

Tüm dünyada COVID-19 hastalığını önlemeye yönelik birçok antiviral ilaç kullanılmıştır. Bunların etkinlik ve güvenlikleriyle ilgili klinik araştırmalar

sürmektedir (Tablo-4) (124). Remdesivir, Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından COVID-19 tedavisi için onaylanan bir ilaçtır. Ek oksijene ihtiyaç duyulan ve hastanede yatan hastalarda kullanılması tavsiye edilir. Ayrıca yine hastanede yatan ve ek oksijene ihtiyaç duyan COVID-19 hastalarında deksametazonun mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Oksijen desteği almayan hastanede yatan hastalarda ise deksametazonun hiçbir yararı gözlemlenmemiştir. Ayrıca hastanede yatarak tedavi gören tüm hastalar profilaktik doz antikoagülasyon tedavisi almalıdır. Profilaktik dozdan daha fazlasını rutinde önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bunların haricinde monoklonal antikorlar, interferonlar, interlökin-1 (IL-1) inhibitörleri, interlökin-6 (IL-6) inhibitörleri gibi tedavilerin de hastanede yatan ve özellikle şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalarda faydalı olduğuna dair öneriler mevcuttur (122).

Tablo 4: COVID-19 tedavisinde kullanılan ve etkinlik araştıma süreçleri devam eden antiviral ilaçlar (124).

Grup	İlaç	Etki Mekanizması	Doz
Viral RNA Sentez İnhibitörleri	Remdesivir	Adenozin nükleotid analogu	İlk gün 200 mg, IV/2-5. Günler 100 mg/gün IV
	Favipiravir	Guanosin nükleotid analogu	İlk gün 2x1600 mg PO/2-7. Günler 2x600 mg/gün
Viral protein sentezi inhibitörleri	Lopinavir/ Ritonavir	Proteaz inhibitörü	400mg/100mg x2/gün (1-10 günlük tedavi)
Viral giriş inhibitörleri	Hiroksiklorokin	SARS-CoV'un (ACE-2) hücrel reseptörlerinin glikosilasyonuna müdahale etmenin yanı sıra virüs / hücre füzyonu için gerekli endozomal pH'ın artırılması	2x200 mg/gün (5-10 günlük tedavi)
	Klorokin		2x500 mg/gün (5-10 günlük tedavi)
ACE-2, anjiotensin dönüştürücü enzim-2			

Genel olarak özetlenirse hipoksisi ($SpO_2 < 94$) veya oksijen ihtiyacı olanlar, beslenme bozukluğu olan özellikle yaşlı hastalar, hemodinamik olarak stabil olmayanlar, laboratuvar parametrelerinden kötü prognoz kriterlerine sahip olanlar, şiddetli göğüs ağrısı olanlar, çekilen Toraks BT'de akciğerleri %50'den fazla

etkileyen pnömoni bulgusu olanlar, akut böbrek yetmezliği ve akut karaciğer yetmezliği tablosunda olan hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Hastalığın seyrine göre daha sonra bu hastalar Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV), endotrakeal entübasyon, İnvaziv Mekanik Ventilasyon (İVM), YBÜ gereksinimi ve Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu (ECMO) ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir (4).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tek merkezli, retrospektif, tanımlayıcı, kesitsel ve klinik gözlemsel olarak planlanan bu çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu'nun 5 Temmuz 2020 tarihli "2020-07-03T16_40_14" sayılı form onayı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.10.2020 tarihli ve 2020/160 karar numaralı onayı ile başlandı.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya hastanemiz Acil Tıp Kliniği'ne 01.04.2020 ile 31.05.2020 tarihleri arasında COVID-19 şüpheli semptomları ile başvuran, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberinde belirtilen olası ve kesin vaka kriterlerine uyan hastalardan, tanısı moleküler yöntemlerle (RT-PCR testi) kesinleştirilen, çekilen Toraks BT'lerinde viral pnömoni ile uyumlu tutulumları olan ve acil servisten pandemi servis yataklarına ya da YBÜ'ye yatırılarak takip edilen 18 yaş ve üstü erişkin hastalar dahil edildi. Bu hasta verilerine Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden yapılan retrospektif taramalar sonucunda ulaşıldı.

Bu vakaların şu bilgi ve verileri önceden oluşturulan vaka veri formuna kaydedildi: Ad-soyad, yaş, cinsiyet gibi demografik verileri; eşlik eden komorbid hastalıkları, hastanede yatış süresi ve laboratuvar parametreleri. Ayrıca mortalite ve klinik sonuçları ile ilgili veriler de kaydedildi.

Bu hastalar klinik sonuçları açısından 'yaşayan' ve 'ölen' olarak 2 gruba ayrıldı. Ayrıca yaş değişkeni kullanılarak tüm hasta grubu '60 yaş ve altı' ile '60 yaş üstü' şeklinde 2 ayrı gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri, eşlik eden komorbid hastalıkları ve toplam hastalık sayısı, hastanede yatış süresi ile hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Veriler hastanemizde ve Türkiye'de COVID-19 hastalığının mortalite riskinin hangi parametrelere bağlı olduğunu, bu parametrelerden hangilerinin mortalite üzerine etkisinin daha anlamlı olduğunu tespit etmek amacıyla kullanıldı.

Ayrıca 60 yaş altı ve 60 yaş üstündeki hastalarda mortaliteyi belirleyen parametreler arasında fark olup olmadığı kıyaslandı. Anlamlı çıkan tüm parametreler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz testiyle değerlendirildi ve mortalitenin bağımsız prediktörlerinin bulunması amaçlandı.

3.1.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş ve üstü çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar
2. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre olası COVID-19 semptomları ile acil servise başvuran, PCR testi ile COVID-19 tanısı kesinleştirilen hastalar
3. Acil serviste çekilen Toraks BT'sinde viral pnömoni bulgusu olan hastalar
4. Hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalar

3.1.2. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden çalışmada kullanılacak verilerine ulaşılamayan hastalar
2. 18 yaş altı hastalar
3. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberine göre olası ya da kesin COVID-19 vaka tanımı dışındaki diğer pnömoni ya da solunum yolu enfeksiyonu hastaları
4. PCR testi ile COVID-19 tanısı kesinleştirilmemiş veya PCR testi negatif olan hastalar
5. Toraks BT çekilmeyen veya çekildiği halde viral pnömoni ile uyumlu akciğer tutulumu olmayan hastalar
6. Ayaktan takip edilen COVID-19 hastaları

3.2. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1.6 programı ile hesaplandı. 1 Nisan 2020 ile 31 Mayıs 2020 arasında T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne başvurup COVID-19 ön tanısı ile pandemi servislerine ve YBÜ'ye yatırılarak tedavi altına alınan 1493 hasta evreninden %5 hata payı ile %90-%99 arasında güven seviyelerinde örneklem büyüklükleri hesaplandı (Tablo-5).

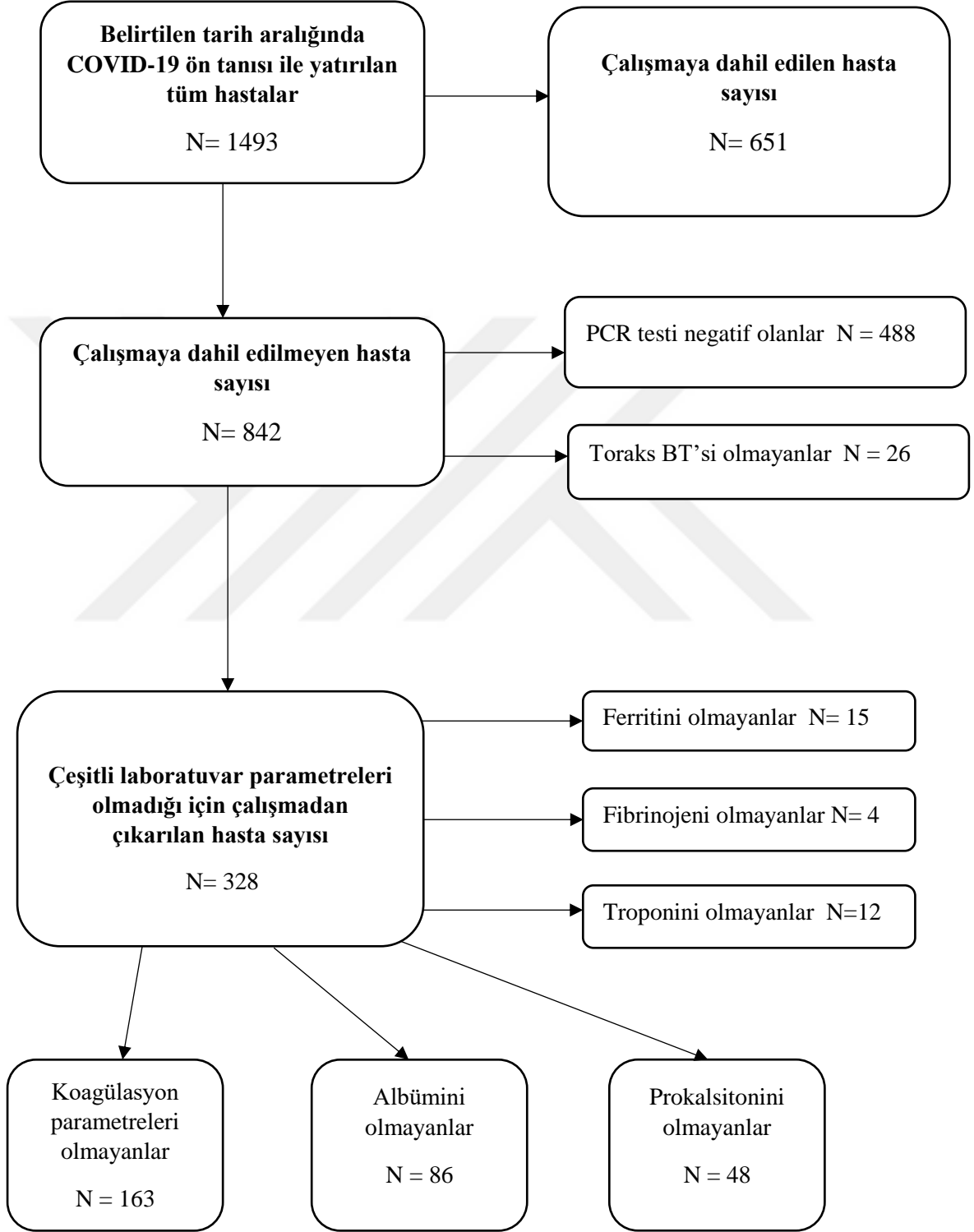
Tablo 5: Çalışmanın Power analizi

Kabul Edilebilir Hata +/- =	5%			
Evren Büyüklüğü =	1493			
Güven Seviyesi	90%	95%	98%	99%
Önerilen Örneklem Büyüklüğü	191	257	339	395

3.3. HASTA SEÇİMİ ve ÇALIŞMADAN ÇIKARILAN HASTALAR

Çalışmamızda 1 Nisan 2020 ile 31 Mayıs 2020 tarihleri arasında COVID-19'un şüpheli semptomları ile hastanemiz Acil Tıp Kliniği'ne başvuran ve COVID-19 pnömonisi ön tanısı ile hastaneye yatırılan hastalar, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Bu iki aylık süreçte COVID-19 pnömonisi ön tanısı ile hastanemizin pandemi servislerine ve YBÜ'ye yatırılan toplam hasta sayısı 1493'tür. Bu hastalar arasından laboratuvar parametreleri, Toraks BT'leri eksik ve yetersiz olanlar ile RT-PCR testi negatif olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilmeyen toplam hasta sayısı 842 olup bunlardan 488 hastanın RT-PCR testi negatif olduğu için, 26 hastanın ise Toraks BT'si olmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca 328 hasta da çalışmada kullanılan en az bir laboratuvar parametresi olmadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu gruptan 163 hastanın koagülasyon parametreleri, 86 hastanın Albümini, 48 hastanın prokalsitonini, 15 hastanın ferritini, 12 hastanın troponini, 4 hastanın ise fibrinojeni

olmadığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuç olarak çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 651 olarak tespit edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 7: Çalışmaya dahil edilen ve edilmeyen hastaların akış şeması

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, ortanca olarak verildi. Belirlenen bağımsız gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Belirleyici faktörler Cox Regresyon Analizi ile incelendi. Kesim değeri incelemeleri ROC Curve Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ve tamamı hastaneye yatırılarak takip edilen toplam 651 hastanın 354'ü (%54,4) erkek, 297'si (%45,6) ise kadın idi. Hastaların yaş ortalaması $56,40 \pm 15,69$ (aralık, 18-95), medyan yaş 57 idi. Vakaların %60,98'i (n=397) 60 yaş ve alt grupta, %39,02'si (n=254) ise 60 yaş üzeri grupta yer aldı. Ayrıca hastaların %87,10'u (n=567) izole pandemi servis odalarında takip edilirken, %12,90'ı (n=84) YBÜ'de tedavi aldı. Hastaların genel mortalitesi %10,6 (n=69) olup, mortalite oranı erkeklerde %13 (n=46), kadınlarda ise %7,74 (n=23) olarak saptandı. 60 yaş ve altı grupta mortalite %6,3 (n=25) iken, 60 yaş üzerinde ise %17,32 (n=44) idi. Serviste takip edilen hastaların mortalitesi %1,06 (n=6) olup YBÜ'de tedavi alan hastaların mortalitesi %75 (n=63) olarak hesaplandı. Çalışmamızda yer alan tüm hastaların demografik temel verileri ve genel mortalite oranları Tablo-6'da verildi.

Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve genel mortalite oranları

	Hasta Sayısı		Mortalite	
	n	%	n	%
Toplam	651	100	69	10,6
Cinsiyet				
Erkek	354	54,38	46	13
Kadın	297	45,62	23	7,74
Yaş grupları				
≤60	397	60,98	25	6,30
>60	254	39,02	44	17,32
Yatış durumu				
İzole servis takibi	567	87,10	6	1,06
YBÜ takibi	84	12,90	63	75

Veriler sayı ve yüzde (%) olarak verildi.

Hastaların ortalama hastanede yatış süresi $11,76 \pm 6,92$ gün idi. Ayrıca serviste takip edilen hastaların ortalama yatış süresi $11,07 \pm 6,28$ gün olurken, YBÜ'de takip edilen hastaların ortalama yatış süresi $16,39 \pm 8,97$ olarak saptandı. Hastaların yaş aralığı 18 ila 95 arasında değişirken, hastanede yatış süreleri 3 ile 66 gün arasında değişkenlik gösterdi. Hastaların %41,01'inde (n=267) herhangi bir komorbid hastalık bulunmazken, %58,98'inde (n=384) en az 1 komorbid hastalık,

%46,85’inde (n=305) 1 ya da 2 adet komorbid hastalık, %12,14’ünde (n=79) ise 2’den fazla sayıda komorbid hastalık bulunduğu saptandı. Vakalarda bulunan komorbid hastalıklar sıklık sırasına göre; hipertansiyon (HT) (%37,63), diyabetes mellitus (DM) (%28,88), iskemik kalp hastalığı (İKH) (%16,13), kronik böbrek yetmezliği (KBY) (%7,07), astım (%6,45), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) (%5,38), malignite (%2,76) ve diğer hastalıklar (serebrovasküler olay, transplantasyon öyküsü ve immunsupresyon) (%1,84) idi (Tablo-7). Ayrıca komorbid hastalığı olmayan hastalarda mortalite %6,74 (n=18), 1-2 komorbid hastalığı olanlarda mortalite %9,51 (n=29) iken 2’den fazla komorbid hastalığı bulunanlarda mortalite %27,85 (n=22) idi.

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve komorbidite özellikleri

	n	%
Toplam	651	100
Cinsiyet		
Kadın	297	45,62
Erkek	354	54,38
	Ort ± SS	Min-Maks
Yaş	56,40 ± 15,69	18 - 95
Yatış Süresi	11,76 ± 6,92	3 - 66
	n	%
Komorbidite		
Ek hastalığı yok	267	41,01
1-2 hastalık olan	305	46,85
>2 hastalık olan	79	12,14
HT	245	37,63
DM	188	28,88
İKH	105	16,13
KOA	35	5,38
Astım	42	6,45
KBY	46	7,07
Malignite	18	2,76
Diğer	12	1,84

Veriler sayı, yüzde (%), ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. Kısaltmalar: HT, Hipertansiyon; DM, Diyabetes Mellitus; İKH, İskemik Kalp Hastalığı; KOA, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; KBY, Kronik Böbrek Yetmezliği; Diğer, SVO, Transplantasyon ve Immunsupresyon

Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri de şu şekilde sonuçlandı: Hematolojik parametrelerden; hastaların ortalama nötrofil sayısı $5,18 \pm 3,09 \cdot 10^3/uL$ (min: 0,83; maks: 22,06), ortalama lenfosit sayısı $1,52 \pm 1,24 \cdot 10^3/uL$ (min: 0,22; maks: 27,41), ortalama nötrofil/lenfosit oranı (NLO) $4,29 \pm 3,46$ (min: 0,27; maks: 25,56), ortalama trombosit sayısı $220,04 \pm 84,40 \cdot 10^3/uL$ (min: 24; maks: 700) idi. Biyokimyasal parametrelerden; hastaların ortalama CRP seviyesi $67,23 \pm 62,08$ mg/L (min: 1; maks: 355), ortalama albümin seviyesi $36,50 \pm 11,59$ g/L (min: 21; maks: 47), ortalama CRP/Albümin oranı (CRP/Alb) $1,97 \pm 1,99$ (min: 0,02; maks: 12,68), ortalama LDH seviyesi $313,11 \pm 294,82$ U/L (min: 85; maks: 6513), ortalama high sensitif troponin I seviyesi (TnI-hs) $19,60 \pm 149,39$ pg/mL (min: 0,4; maks: 3679), ortalama D-Dimer seviyesi $1,53 \pm 3,28$ mg/L (min: 0,17; maks: 35,93), ortalama fibrinojen seviyesi $481,94 \pm 121,76$ mg/dL (min: 42; maks: 1002), ortalama ferritin seviyesi $314,84 \pm 698,15$ ng/mL (min: 4; maks: 15000), ortalama prokalsitonin değeri $2,40 \pm 31,35$ ng/mL (min: 0,01; maks: 662,2), ortalama Protrombin Zamanı-Uluslararası Standardize Oran (PTZ-INR) değeri $0,99 \pm 0,28$ (min: 0,8; maks: 4,8), ortalama Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) $23,98 \pm 5,69$ sn (min: 14; maks: 92) idi (Tablo-8).

Tablo 8: Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar parametreleri ve referans değerler

	Ort \pm SS	Min-Maks	Referans Değerler
Hematolojik Parametreler			
Nötrofil ($10^3/uL$)	$5,18 \pm 3,09$	0,83 – 22,06	1,56 – 6,13
Lenfosit ($10^3/uL$)	$1,52 \pm 1,24$	0,22 – 27,41	1,18 – 3,57
NLO	$4,29 \pm 3,46$	0,27 – 25,56	
Trombosit ($10^3/uL$)	$220,04 \pm 84,40$	24 – 700	142 – 424
Biyokimyasal Parametreler			
CRP (mg/L)	$67,23 \pm 62,08$	1 – 355	0 – 5
Albümin (g/L)	$36,50 \pm 11,59$	21 – 47	35 – 52
CRP/Alb	$1,97 \pm 1,99$	0,02 – 12,68	
LDH (U/L)	$313,11 \pm 294,82$	85 – 6513	0 – 247
TnI-hs (pg/mL)	$19,60 \pm 149,39$	0,4 – 3679	K: 0 – 11,6; E: 0 – 19,8
D-Dimer (mg/L)	$1,53 \pm 3,28$	0,17 – 35,93	0 – 0,55
Fibrinojen (mg/dL)	$481,94 \pm 121,76$	42 – 1002	180 – 350
Ferritin (ng/mL)	$314,84 \pm 698,15$	4 – 15000	11 – 336,2
Prokalsitonin (ng/mL)	$2,40 \pm 31,35$	0,01 – 662,2	0 – 0,065
PTZ-INR	$0,99 \pm 0,28$	0,8 – 4,8	0,8 – 1,2
aPTT (sn)	$23,98 \pm 5,69$	14 – 92	23 – 32

Veriler ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi. Kısaltmalar: NLO, Nötrofil/Lenfosit oranı; CRP, C-reaktif Protein; CRP/Alb, CRP/Albümin oranı; LDH, Laktat Dehidrojenaz; TnI-hs, High Sensitif Troponin I; PTZ-INR, Protrombin Zamanı-Uluslararası Standardize Oran; aPTT, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı; K, Kadın; E, Erkek.

Çalışmayı temellendirdiğimiz 60 yaş ve altı hastalar ile 60 yaş üstü hastaların demografik verileri, komorbiditeleri karşılaştırıldı. Yaşayan ve ölen hastalar 60 yaş değişkenine göre kıyaslandı. 60 yaş ve altı hastalara kıyasla, 60 yaş üzeri hastaların hastanede yatış süresi, istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$). Yine 60 yaş üzeri hastalar ile 60 yaş ve altı hastalar ek hastalık sayılarına göre kıyaslandığında, 60 yaş üzeri hastaların istatistiksel olarak anlamlı daha fazla hastalığının olduğu görüldü ($p<0,01$). Ayrıca 60 yaş ve altı hastalara kıyasla 60 yaş üzeri hasta grubunda HT, DM, İKH, KOAH ve Malignite hastalıklarının istatistiksel olarak anlamlı daha sık görüldüğü saptandı. ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,003$; sırasıyla). Fakat Astım, KBY ve diğer hastalıkların görülme sıklığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,393$, $p=0,058$, $p=0,773$; sırasıyla; Tablo-9).

Tablo 9: 60 yaş ve altı hastalar ile 60 yaş üstü hastaların demografik verilerinin ve komorbidite özelliklerinin karşılaştırılması

	≤60 Yaş		>60 Yaş		p**
	n	%	n	%	
Toplam	397	100	254	100	p**
Cinsiyet					
Kadın	174	43,83	123	48,43	0,251
Erkek	223	56,17	131	51,57	
	Ort ± SS	Min-Maks	Ort ± SS	Min-Maks	p*
Yaş	46,51 ± 10,46	18 - 60	71,85 ± 8,27	61 - 95	<0,001
Yatış Süresi	10,98 ± 5,97	3 - 49	12,97 ± 8,04	4 - 66	<0,001
	n	%	n	%	p**
Komorbidite					
Ek hastalığı yok	216	54,41	51	20,08	<0,001
1-2 hastalık olan	159	40,05	146	57,48	
>2 hastalık olan	22	5,54	57	22,44	
HT	92	23,17	153	60,24	<0,001
DM	90	24,52	98	38,58	<0,001
İKH	31	7,81	74	29,13	<0,001
KOAH	9	2,27	26	10,24	<0,001
Astım	23	5,79	19	7,48	0,393
KBY	22	5,54	24	9,45	0,058
Malignite	5	1,26	13	5,12	0,003
Diğer	8	2,01	4	1,57	0,773

Veriler sayı, yüzde (%), ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi.

*60 yaş altı ve 60 yaş üstü hastaların yaş ve yatış süresi parametreleri Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. *60 yaş altı ve 60 yaş üstü hastaların cinsiyet ve komorbidite özellikleri Ki kare Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kısaltmalar: HT, Hipertansiyon; DM, Diyabetes Mellitus; İKH, İskemik Kalp Hastalığı; KOAH, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; KBY, Kronik Böbrek Yetmezliği, Diğer, SVO, Transplantasyon ve Immunsupresyon.

Yaş değişkenine göre laboratuvar parametreleri kıyaslandığında; nötrofil sayısı, NLO, D-Dimer ve prokalsitonin değerlerinin 60 yaş ve altına kıyasla 60 yaş üzeri hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p=0,008$, $p=0,029$, $p<0,01$ ve $p<0,01$; sırasıyla). Öte yandan yine 60 yaş ve altına kıyasla 60 yaş üzeri hastalarda albümin, CRP/albümin oranı ve TnI-hs ise istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,01$, $p=0,041$ ve $p<0,01$; sırasıyla). Lenfosit sayısı, trombosit sayısı, CRP, LDH, fibrinojen, ferritin, PTZ-INR ve aPTT parametrelerinde ise istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,748$, $p=0,734$, $p=0,106$, $p=0,366$, $p=0,102$, $p=0,502$, $p=0,472$ ve $p=0,793$; sırasıyla; Tablo-10).

Tablo 10: 60 yaş ve altı hastalar ile 60 yaş üstü hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	≤60 Yaş		>60 Yaş		p*
	Ort ± SS	Min-Maks	Ort ± SS	Min-Maks	
Hematolojik Parametreler					
Nötrofil (10 ³ /uL)	5,15 ± 3,12	0,96-22,06	5,22 ± 3,03	0,83-18,62	0,008
Lenfosit (10 ³ /uL)	1,47 ± 0,68	0,22-5,86	1,61 ± 1,78	0,29-27,41	0,748
NLO	4,28 ± 3,45	0,33-25,56	4,31 ± 3,49	0,27-24,18	0,029
Trombosit (10 ³ /uL)	216,77 ± 83,43	42-700	225,14 ± 85,81	24-535	0,734
Biyokimyasal Parametreler					
CRP (mg/L)	68,30 ± 63,88	1-355	65,56 ± 59,26	1-317	0,106
Albümin (g/L)	37,09 ± 14,36	22-47	35,59 ± 4,62	21-46	0,001
CRP/Alb	1,99 ± 2,03	0,02-11,44	1,95 ± 1,92	0,03-12,68	0,041
LDH (U/L)	325,48 ± 338,75	120-6513	293,77 ± 207,57	85-3093	0,366
TnI-hs (pg/mL)	22,68 ± 189,90	0,4-3679	14,79 ± 29,28	1-288,7	<0,001
D-Dimer (mg/L)	1,32 ± 3,06	0,17-35,93	1,86 ± 3,58	0,22-35,44	<0,001
Fibrinojen (mg/dL)	484,21 ± 129,63	42-1002	478,40 ± 108,48	215-859	0,102
Ferritin (ng/mL)	330,16 ± 820,67	4-15000	290,89 ± 444,00	11-4802	0,502
Prokalsitonin (ng/mL)	1,85 ± 22,14	0,01-423	3,26 ± 41,88	0,01-662,2	<0,001
PTZ-INR	0,99 ± 0,24	0,8-3,7	0,99 ± 0,34	0,8-4,8	0,472
aPTT (sn)	24,22 ± 5,43	15-79	23,61 ± 6,07	14-92	0,793

Veriler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi.

*60 yaş altı ve 60 yaş üstü hastaların laboratuvar parametreleri Mann Whitney U Test kullanılarak karşılaştırıldı. Kısaltmalar: NLO, Nötrofil/lenfosit oranı; CRP, C-reaktif Protein; CRP/Alb, CRP/albümin oranı; LDH, Laktat Dehidrojenaz; TnI-hs, High Sensitif Troponin I; PTZ-INR, Protrombin Zamanı-Uluslararası Standardize Oran; aPTT, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı.

Tablo-11 ve Tablo-12’de ise yaş değişkeninden bağımsız olarak tüm hasta grubunda ölen ve yaşayanlar demografik veriler, komorbidite özellikleri ve laboratuvar parametrelerine göre karşılaştırılmıştır.

Yaş değişkeninden bağımsız olarak ölen ve yaşayan tüm hastalar cinsiyete göre kıyaslandığında ölüm oranının erkeklerde istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0,030$). Yaşayan hastalarla karşılaştırıldığında ölen hastaların hastanede yatış süresinin istatistiksel anlamlı daha uzun olduğu saptandı ($p=0,01$). Yine yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda komorbid hastalık sayısı istatistiksel anlamlı daha fazla idi ($p<0,01$). Ayrıca yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda HT, İKH, KOAH, KBY, Malignite ve diğer grubundaki hastalıkların istatistiksel anlamlı daha sık görüldüğü tespit edildi ($p=0,008$, $p<0,001$, $p=0,007$, $p<0,001$, $p=0,033$ ve $p=0,005$; sırasıyla). DM ve astım hastalıklarında ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,388$ ve $p=0,794$; sırasıyla; Tablo-11).

Tablo 11: Ölen ve yaşayan hastaların demografik verilerinin ve komorbidite özelliklerinin karşılaştırılması

	Ölen		Yaşayan		p**
	n	%	n	%	
Toplam	69	100,00	582	100,00	
Cinsiyet					
Kadın	23	33,33	274	47,08	0,030
Erkek	46	66,67	308	52,92	
	Ort ± SS	Min-Maks	Ort ± SS	Min-Maks	p*
Yaş	64,46 ± 16,51	23 - 89	55,45 ± 15,33	18 - 95	<0,001
Yatış Süresi	14,20 ± 8,98	4 - 66	11,47 ± 6,58	3 - 64	0,001
	n	%	n	%	p**
Komorbidite					
Ek hastalık yok	18	26,09	249	42,78	<0,001
1-2 hastalık olan	29	42,03	276	47,42	
>2 hastalık Oolan	22	31,88	57	9,80	
HT	36	52,17	209	35,91	0,008
DM	23	33,33	165	28,35	0,388
İKH	27	39,13	78	13,40	<0,001
KOAH	9	13,04	26	4,47	0,007
Astım	5	7,25	37	6,36	0,794
KBY	14	20,29	32	5,50	<0,001
Malignite	5	7,25	13	2,23	0,033
Diğer	5	7,25	7	1,20	0,005

Veriler sayı, yüzde (%), ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi.

*Ölen ve yaşayan hastaların yaş ve yatış süresi parametreleri Mann Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırıldı. **Ölen ve yaşayan hastaların cinsiyet ve komorbidite özellikleri Ki kare Testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Kısaltmalar: HT, Hipertansiyon; DM, Diyabetes Mellitus; İKH, İskemik Kalp Hastalığı; KOAH, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; KBY, Kronik Böbrek Yetmezliği, Diğer, Serebrovasküler olay, Transplantasyon ve Immunsupresyon.

Yaş değişkeninden bağımsız olarak ölen ve yaşayan hastalar laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında; yaşayanlara kıyasla ölen hasta grubunda nötrofil sayısı, NLO, CRP, CRP/albumin oranı, LDH, TnI-hs, D-Dimer, ferritin, prokalsitonin, PTZ-INR ve aPTT parametreleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (tüm karşılaştırmalarda $p < 0,001$). Ayrıca yaşayanlara kıyasla ölen hasta grubunda lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve albumin seviyesi de istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,001$, $p = 0,018$ ve $p < 0,001$; sırasıyla). Fibrinojen parametresinde ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,943$; Tablo-12).

Tablo 12: Ölen ve yaşayan hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Ölen		Yaşayan		p*
	Ort ± SS	Min-Maks	Ort ± SS	Min-Maks	
Hematolojik Parametreler					
Nötrofil ($10^3/uL$)	6,95 ± 4,58	1,54-22,06	4,97 ± 2,79	0,83-18,62	<0,001
Lenfosit ($10^3/uL$)	1,22 ± 0,81	0,25-5,86	1,56 ± 1,27	0,22-27,41	<0,001
NLO	7,18 ± 5,38	0,33-25,56	3,95 ± 2,98	0,27-24,18	<0,001
Trombosit ($10^3/uL$)	200,62 ± 90,00	42-551	222,34 ± 83,50	24-700	0,018
Biyokimyasal Parametreler					
CRP (mg/L)	113,25 ± 81,76	5-305	61,77 ± 57,00	1-355	<0,001
Albumin (g/L)	32,19 ± 5,36	22-45	37,02 ± 12,02	21-47	<0,001
CRP/Alb	3,74 ± 2,92	0,14-11,44	1,76 ± 1,73	0,02-12,68	<0,001
LDH (U/L)	490,39 ± 764,03	176-6513	292,09 ± 157,31	85-3093	<0,001
TnI-hs (pg/mL)	105,66 ± 448,03	2,9-3679	9,40 ± 22,14	0,4-288,7	<0,001
D-Dimer (mg/L)	3,25 ± 6,77	0,27-35,93	1,33 ± 2,50	0,17-35,44	<0,001
Fibrinojen (mg/dL)	474,30 ± 148,08	42-774	482,85 ± 118,37	105-1002	0,943
Ferritin (ng/mL)	685,96 ± 1840,71	37-15000	270,84 ± 361,17	4-4802	<0,001
Prokalsitonin (ng/mL)	4,05 ± 14,95	0,04-98,95	2,21 ± 32,74	0,01-662,2	<0,001
PTZ-INR	1,13 ± 0,44	0,8-3,7	0,97 ± 0,25	0,8-4,8	<0,001
aPTT (sn)	27,73 ± 10,16	15-79	23,54 ± 4,72	14-92	<0,001

Veriler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi.

*Ölen ve yaşayan hastaların laboratuvar parametreleri Mann Whitney U Test kullanılarak karşılaştırıldı. Kısaltmalar: NLO, Nötrofil/Lenfosit oranı; CRP, C-reaktif Protein; CRP/Alb, CRP/Albumin oranı; LDH, Laktat Dehidrojenaz; TnI-hs, High Sensitif Troponin I; PTZ-INR, Protrombin Zamanı-Uluslararası Standardize Oran; aPTT, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı.

Tablo-13 ve Tablo-14'teki demografik veriler ve komorbidite özellikleri birlikte değerlendirilip karşılaştırıldığında 60 yaş ve altı grupta da 60 yaş üstü grupta da ölen ve yaşayanlar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,099$ ve $p = 0,078$; sırasıyla). 60 yaş üstü grupta ölen hastaların yaş ortalaması yaşayanlara

göre istatistiksel anlamlı yüksek saptanırken; 60 yaş ve altı grupta ölen ve yaşayanlar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,003$ ve $p=0,742$; sırasıyla). Fakat 60 yaş ve altı grupta yaşayanlara kıyasla ölen hastaların hastanede yatış süresi istatistiksel anlamlı yüksek iken; 60 yaş üstü grupta anlamlı fark saptanmadı ($p=0,007$ ve $p=0,157$; sırasıyla). Her iki grupta da komorbid hastalık sayısı ölen hastalarda yaşayanlara göre istatistiksel anlamlı yüksek idi ($p=0,004$ ve $p=0,017$; sırasıyla). Her iki grupta da KBY, yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda istatistiksel anlamlı daha sık bulundu ($p=0,041$ ve $p=0,003$; sırasıyla). Ayrıca 60 yaş ve altı grupta yaşayanlarla karşılaştırıldığında ölenlerde diğer grubu hastalıklar istatistiksel olarak anlamlı ve daha sıkken, 60 yaş üstü grupta İKH istatistiksel anlamlı ($p=0,010$ ve $p<0,001$; sırasıyla) ve daha sık idi. Diğer komorbid hastalıklar 60 yaş altı ve 60 yaş üstü grupta ölen ve yaşayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark oluşturmadı (Tablo-13 ve Tablo-14).

Tablo 13: 60 yaş ve altı hastalarda ölenler ve yaşayanlar arasındaki demografik verilerin ve komorbidite özelliklerinin karşılaştırılması

	Ölen		Yaşayan		p**
	n	%	n	%	
Toplam	25	100	372	100	
Cinsiyet					
Kadın	7	28,00	167	44,89	0,099
Erkek	18	72,00	205	55,11	
	Ort ± SS	Min-Maks	Ort ± SS	Min-Maks	p*
Yaş	45,96 ± 10,15	23 - 60	46,56 ± 10,50	18 - 60	0,742
Yatış Süresi	12,896 ± 4,83	4 - 24	10,85 ± 6,03	3 - 49	0,007
	n	%	n	%	p**
Komorbidite					
Ek hastalık yok	10	40,00	206	55,37	0,004
1-2 hastalık olan	10	40,00	149	40,05	
>2 hastalık olan	5	20,00	17	4,56	
HT	9	36,00	83	22,31	0,116
DM	8	32,00	82	22,04	0,250
İKH	4	16,00	27	7,26	0,120
KOAHA	2	8,00	7	1,88	0,104
Astım	2	8,00	21	5,65	0,648
KBY	4	16,00	18	4,84	0,041
Malignite	1	4,00	4	1,08	0,279
Diğer	3	12,00	5	1,34	0,010

Veriler sayı, yüzde (%), ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi.

*60 yaş ve altındaki ölen ve yaşayan hastaların yaş ve yatış süresi parametreleri Mann Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırıldı.

**60 yaş ve altındaki ölen ve yaşayan hastaların cinsiyet ve komorbidite özellikleri Ki kare Testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Kısaltmalar: HT, Hipertansiyon; DM, Diyabetes Mellitus; İKH, İskemik Kalp Hastalığı; KOAHA, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; KBY, Kronik Böbrek Yetmezliği, Diğer, Serebrovasküler olay, Transplantasyon ve Immunsupresyon.

Tablo 14: 60 yaş üstü hastalarda ölenler ve yaşayanlar arasındaki demografik verilerin ve komorbidite özelliklerinin karşılaştırılması

	Ölen		Yaşayan		p**
	n	%	n	%	
Toplam	44	100	210	100	
Cinsiyet					
Kadın	16	36,36	107	50,95	0,078
Erkek	28	63,64	103	49,05	
	Ort ± SS	Min-Maks	Ort ± SS	Min-Maks	p*
Yaş	74,98 ± 7,82	63 - 89	71,20 ± 8,23	61 - 95	0,003
Yatış Süresi	14,91 ± 10,63	4 - 66	12,57 ± 7,36	4 - 64	0,157
	n	%	n	%	p**
Komorbidite					
Ek hastalık yok	8	18,18	43	20,48	0,017
1-2 hastalık olan	19	43,18	127	60,48	
>2 hastalık olan	17	38,64	40	19,04	
HT	27	61,36	126	60	0,867
DM	15	34,09	83	39,52	0,501
İKH	23	52,27	51	24,28	<0,001
KOAHA	7	15,90	19	9,04	0,177
Astım	3	6,81	16	7,61	1,000
KBY	10	22,72	14	6,66	0,003
Malignite	4	9,09	9	4,28	0,249
Diğer	2	4,54	2	0,95	0,140

Veriler sayı, yüzde (%), ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi.

*60 yaş üstündeki ölen ve yaşayan hastaların yaş ve yatış süresi parametreleri Mann Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırıldı.

**60 yaş üstündeki ölen ve yaşayan hastaların cinsiyet ve komorbidite özellikleri Ki kare Testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Kısaltmalar: HT, Hipertansiyon; DM, Diyabetes Mellitus; İKH, İskemik Kalp Hastalığı; KOAHA, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; KBY, Kronik Böbrek Yetmezliği, Diğer, Serebrovasküler olay, Transplantasyon ve Immünyüpresyon.

Tablo-15 ve Tablo-16'daki laboratuvar parametreleri birlikte değerlendirilip karşılaştırıldığında 60 yaş ve altı grupta da 60 yaş üstü grupta da yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda lenfosit sayısı ($p < 0,001$ ve $p = 0,029$; sırasıyla) ile albümin seviyesi ($p < 0,001$ ve $p = 0,011$; sırasıyla) istatistiksel anlamlı düşük bulundu.

Yine her iki grupta NLO (iki grupta da $p < 0,001$), CRP ($p = 0,001$ ve $p < 0,001$; sırasıyla), CRP/albümin oranı (iki grupta da $p < 0,001$), LDH ($p = 0,001$ ve $p < 0,001$;

sırasıyla), TnI-hs (iki grupta da $p<0,001$), ferritin ($p<0,001$ ve $p=0,027$; sırasıyla), PTZ-INR ($p=0,001$ ve $p<0,001$; sırasıyla) ve aPTT ($p<0,001$ ve $p=0,001$; sırasıyla) parametreleri yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek idi.

İki grubun farklarına bakacak olursak; 60 yaş ve altı hasta grubunda nötrofil sayısı ölen ve yaşayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark yaratmazken ($p=0,418$), 60 yaş üstü hasta grubunda yaşayanlarla karşılaştırıldığında ölenlerde istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$). Trombosit sayısı ise 60 yaş ve altı grupta yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda istatistiksel anlamlı düşük saptandığı halde ($p=0,010$), 60 yaş üstü grupta ölen ve yaşayanlar arasında anlamlı farka neden olmadı ($p=0,275$). D-Dimer ise 60 yaş ve altı grupta yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda istatistiksel anlamlı yüksek ($p=0,004$) olmasına karşın 60 yaş üstü grupta ölen ve yaşayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark yaratmadı ($p=0,140$). Prokalsitonin 60 yaş ve altı grupta yaşayanlara kıyasla ölenlerde anlamlı yüksekken ($p<0,001$); 60 yaş üstü grupta tam aksine yaşayanlara kıyasla ölenlerde anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$).

Son olarak fibrinojen her iki grupta da ölen ve yaşayanların karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farka neden olmayan tek laboratuvar parametresi olarak göze çarptı ($p=0,403$ ve $p=0,329$; sırasıyla; Tablo-15 ve Tablo-16).

Tablo 15: 60 yaş ve altı hastalarda ölenler ve yaşayanlar arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Ölen		Yaşayan		p*
	Ort ± SS	Min-Maks	Ort ± SS	Min-Maks	
Hematolojik Parametreler					
Nötrofil (10 ³ /uL)	5,68 ± 3,86	1,54-18,01	4,80 ± 2,58	0,96-16,77	0,418
Lenfosit (10 ³ /uL)	1,11 ± 1,11	0,25-5,86	1,51 ± 0,65	0,22-3,89	<0,001
NLO	7,87 ± 6,69	0,33-25,56	3,77 ± 2,68	0,36-16,97	<0,001
Trombosit (10 ³ /uL)	176,52 ± 77,25	42-338	221,62 ± 84,21	67-700	0,010
Biyokimyasal Parametreler					
CRP (mg/L)	103,84 ± 73,30	5-286	60,51 ± 56,74	1-355	0,001
Albümin (g/L)	29,44 ± 5,06	22-43	37,81 ± 14,57	25-47	<0,001
CRP/Alb	3,74 ± 2,89	0,14-11,44	1,68 ± 1,67	0,02-12,68	<0,001
LDH (U/L)	661,88 ± 1236,12	176-6513	290,65 ± 103,56	120-1019	0,001
TnI-hs (pg/mL)	66,06 ± 124,60	4-474	6,33 ± 18,32	0,40-247	<0,001
D-Dimer (mg/L)	3,70 ± 7,70	0,27-35,93	1,07 ± 2,24	0,17-35,44	0,004
Fibrinojen (mg/dL)	449,56 ± 184,73	42-733	489,26 ± 123,11	105-1002	0,403
Ferritin (ng/mL)	1154,32 ± 2925,85	37-15000	264,74 ± 288,91	4-1963	<0,001
Prokalsitonin (ng/mL)	7,01 ± 20,62	0,05-98,95	1,26 ± 21,93	0,01-423	<0,001
PTZ-INR	1,16 ± 0,43	0,80-2,80	0,96 ± 0,14	0,80-2,50	0,001
aPTT (sn)	29,63 ± 11,45	22,00-71,70	23,42 ± 3,21	15-51	<0,001

Veriler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi.

*60 yaş ve altındaki ölen ve yaşayan hastaların laboratuvar parametreleri Mann Whitney U Test kullanılarak karşılaştırıldı.

Kısaltmalar: NLO, Nötrofil/lenfosit oranı; CRP, C-reaktif Protein; CRP/Alb, CRP/albumin oranı; LDH, Laktat Dehidrojenaz; TnI-hs, High Sensitif Troponin I; PTZ-INR, Protrombin Zamanı-Uluslararası Standardize Oran; aPTT, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı.

Tablo 16: 60 yaş üstü hastalarda ölenler ve yaşayanlar arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Ölen		Yaşayan		p*
	Ort ± SS	Min-Maks	Ort ± SS	Min-Maks	
Hematolojik Parametreler					
Nötrofil (10 ³ /uL)	7,67 ± 4,83	2,26-22,06	5,27 ± 3,11	0,83-18,62	0,001
Lenfosit (10 ³ /uL)	1,28 ± 0,57	0,39-2,98	1,65 ± 1,93	0,29-27,41	0,029
NLO	6,79 ± 4,51	1,01-19,67	4,26 ± 3,44	0,27-24,18	<0,001
Trombosit (10 ³ /uL)	214,32 ± 94,59	93-551	223,61 ± 82,41	24-535	0,275
Biyokimyasal Parametreler					
CRP (mg/L)	118,59 ± 86,55	5-305	64,01 ± 57,52	1-281	<0,001
Albümin (g/L)	33,75 ± 4,92	25-45	35,61 ± 4,65	21-46	0,011
CRP/Alb	3,74 ± 2,97	0,15-11,19	1,91 ± 1,84	0,03-9,37	<0,001
LDH (U/L)	392,95 ± 208,56	184-1085	294,63 ± 223,03	85-3093	<0,001
TnI-hs (pg/mL)	128,16 ± 554,39	2,90-3679	14,82 ± 26,85	1,00-288,70	<0,001
D-Dimer (mg/L)	2,98 ± 6,26	0,27-35,93	1,79 ± 2,86	0,23-20,02	0,140
Fibrinojen (mg/dL)	488,36 ± 122,76	243-774	471,50 ± 108,84	215-859	0,329
Ferritin (ng/mL)	419,84 ± 616,53	42-3739	281,65 ± 462,89	11-4802	0,027
Prokalsitonin (ng/mL)	2,44 ± 10,65	0,04-70,42	3,90 ± 46,06	0,01-662,20	<0,001
PTZ-INR	1,12 ± 0,46	0,80-3,70	0,99 ± 0,38	0,80-4,80	<0,001
aPTT (sn)	26,66 ± 9,32	15-79	23,75 ± 6,60	1-47	0,001

Veriler ortalama ± standart sapma, minimum ve maksimum olarak verildi.

*60 yaş üstündeki ölen ve yaşayan hastaların laboratuvar parametreleri Mann Whitney U Test kullanılarak karşılaştırıldı.

Kısaltmalar: NLO, Nötrofil/lenfosit oranı; CRP, C-reaktif Protein; CRP/Alb, CRP/albumin oranı; LDH, Laktat Dehidrojenaz; TnI-hs, High Sensitif Troponin I; PTZ-INR, Protrombin Zamanı-Uluslararası Standardize Oran; aPTT, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı.

Hastalığın mortalitesine etkisi bakımından ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizi Enter Metodu ile incelendiğinde; ileri yaş (odds ratio, OR 2,356, confidence interval, CI [1,146-4,845]; p=0,020), trombosit sayısı (OR 0,994, CI [0,989-0,999]; p=0,022), albumin (OR 0,903, CI [0,816-0,999]; p=0,048), LDH (OR 1,003, CI [1,001-1,005]; p=0,005), TnI-hs (OR 1,008, CI [1,001-1,016]; p=0,028) ve diğer grubu hastalıklar (OR 6,460, CI [1,159-36,012]; p=0,033) mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak bulundu (Tablo-17).

Hastalığın mortalitesine etkisi bakımından ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizi Backward Metodu ile incelendiğinde; ileri yaş (OR 2,566, CI [1,349-4,882]; p=0,004), nötrofil sayısı (OR 1,147, CI [1,028-1,281]; p=0,014), trombosit sayısı

(OR 0,992, CI [0,987-0,997]; p=0,002), albümin (OR 0,898, CI [0,836-0,965]; p=0,003), CRP/albümin oranı (OR 1,183, CI [1,009-1,388]; p=0,039), LDH (OR 1,003, CI [1,001-1,005]; p=0,001), TnI-hs (OR 1,009, CI [1,002-1,016]; p=0,015), aPTT (OR 1,047, CI [1,009-1,086]; p=0,016), KBY (OR 3,188, CI [1,295-7,850]; p=0,012) ve diğer gruba hastalıklar (OR 8,085, CI [1,702-38,393]; p=0,009) mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak bulundu (Tablo-17).



Tablo 17: Ölen hastaların anlamlı risk faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

		p	OR	%95 CI		
Enter Metot	Yaş	0,020	2,356	1,146	4,845	
	Cinsiyet (Erkek)	0,340	1,433	0,685	2,998	
	Nötrofil	0,216	1,108	0,942	1,302	
	Lenfosit	0,720	0,909	0,540	1,530	
	NLO	0,842	1,015	0,879	1,171	
	Trombosit	0,022	0,994	0,989	0,999	
	CRP	0,928	1,001	0,972	1,032	
	Albümin	0,048	0,903	0,816	0,999	
	CRP/Alb	0,709	1,198	0,463	3,101	
	LDH	0,005	1,003	1,001	1,005	
	TnI-hs	0,028	1,008	1,001	1,016	
	D-Dimer	0,382	0,963	0,886	1,047	
	Fibrinojen	0,355	0,999	0,995	1,002	
	Ferritin	0,562	1,000	1,000	1,001	
	Prokalsitonin	0,053	0,981	0,962	1,000	
	PTZ-INR	0,817	0,887	0,323	2,437	
	aPTT	0,104	1,053	0,990	1,120	
	Komorbidite (Yok)		0,873			
	1-2 Hastalık Olan		0,990	0,994	0,355	2,781
	>2 Hastalık Olan		0,739	1,377	0,210	9,036
	HT		0,619	0,774	0,281	2,128
İKH		0,419	1,507	0,557	4,080	
KOAH		0,671	1,318	0,369	4,707	
KBY		0,074	2,691	0,910	7,954	
Malignite		0,439	1,829	0,396	8,437	
Diğer		0,033	6,460	1,159	36,012	
Backward Metot	Yaş	0,004	2,566	1,349	4,882	
	Nötrofil	0,014	1,147	1,028	1,281	
	Trombosit	0,002	0,992	0,987	0,997	
	Albümin	0,003	0,898	0,836	0,965	
	CRP/Alb	0,039	1,183	1,009	1,388	
	LDH	0,001	1,003	1,001	1,005	
	TnI-hs	0,015	1,009	1,002	1,016	
	Prokalsitonin	0,058	0,982	0,964	1,001	
	aPTT	0,016	1,047	1,009	1,086	
	KBY	0,012	3,188	1,295	7,850	
	Diğer	0,009	8,085	1,702	38,393	

*Mortalitenin bağımsız belirleyicilerini saptamak için Enter Metot ve Bacward Metot kullanılarak Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analiz testi yapıldı.

Kısaltmalar: NLO, Nötrofil/lenfosit oranı; CRP, C-reaktif Protein; CRP/Alb, CRP/albumin oranı; LDH, Laktat Dehidrojenaz; TnI-hs, High Sensitif Troponin I; PTZ-INR, Protrombin Zamanı-Uluslararası Standardize Oran; aPTT, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı; HT, Hipertansiyon; İKH, İskemik Kalp Hastalığı; KOAH, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; KBY, Kronik Böbrek Yetmezliği; OR, odds ratio; CI, confidence interval, Diğer, Serebrovasküler olay, Transplantasyon ve Immunsupresyon.

Hastalığın mortalitesine etkisi bakımından ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametreler 60 yaş ve altı grup ile 60 yaş üstü grupta ayrı ayrı tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelendi.

60 yaş ve altı grupta lenfosit sayısı (OR 0,297, CI [0,127-0,693]; p=0,005), NLO (OR 1,252, CI [1,144-1,370]; p<0,001), trombosit sayısı (OR 0,991, CI [0,985-0,998]; p=0,009), CRP (OR 1,009, CI [1,004-1,014]; p=0,001), albümin (OR 0,669, CI [0,593-0,754]; p<0,001), CRP/albümin oranı (OR 1,460, CI [1,240-1,719]; p<0,001), LDH (OR 1,006, CI [1,003-1,008]; p<0,001), TnI-hs (OR 1,018, CI [1,008-1,029]; p=0,001), D-Dimer (OR 1,122, CI [1,034-1,218]; p=0,006), ferritin (OR 1,002, CI [1,001-1,003]; p<0,001), PTZ-INR (OR 13,563, CI [3,150-58,404]; p<0,001), aPTT (OR 1,182, CI [1,090-1,282]; p<0,001), >2 hastalık olması (OR 6,059, CI [1,858-19,757]; p=0,003), KBY (OR 3,746, CI [1,163-12,063]; p=0,027) ve diğer gruba hastalıklar (OR 10,009, CI [2,245-44,616]; p=0,003) mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak bulundu (Tablo-18).

60 yaş üstü grupta ise ileri yaş (OR 1,054, CI [1,015-1,095]; p=0,007), nötrofil sayısı (OR 1,168, CI [1,077-1,267]; p<0,001), lenfosit sayısı (OR 0,559, CI [0,321-0,974]; p=0,040), NLO (OR 1,158, CI [1,071-1,252]; p<0,001), CRP (OR 1,011, CI [1,006-1,015]; p<0,001), albümin (OR 0,922, CI [0,861-0,987]; p=0,019), CRP/albümin oranı (OR 1,381, CI [1,202-1,586]; p<0,001), TnI-hs (OR 1,018, CI [1,006-1,029]; p=0,003), aPTT (OR 1,043, CI [1,002-1,086]; p=0,040), İKH (OR 3,415, CI [1,747-6,676]; p<0,001) ve KBY (OR 4,118, CI [1,692-10,021]; p=0,002) mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak bulundu (Tablo-18).

Özet olarak tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre 60 yaş ve altı grup ile 60 yaş üstü grupta lenfosit sayısı, NLO, CRP, albümin, CRP/albümin oranı, TnI-hs, aPTT parametreleri ve KBY ortak olarak mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak saptandı. Trombosit sayısı, LDH, D-Dimer, ferritin, PTZ-INR, >2 hastalığa sahip olmak ve diğer hastalık grubu yalnızca 60 yaş ve altı grup için mortalitenin bağımsız belirleyicileri olurken; ileri yaş, nötrofil sayısı ve İKH ise yalnızca 60 yaş üstü grup için mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak bulundu.

Tablo 18: Ölen hastaların anlamlı risk faktörlerinin Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

	≤60 Yaş				>60 yaş			
	p	OR	%95 CI		p	OR	%95 CI	
Yaş	0,782	0,995	0,958	1,033	0,007	1,054	1,015	1,095
Cinsiyet (Erkek)	0,106	2,095	0,855	5,135	0,081	1,818	0,929	3,557
Nötrofil	0,117	1,107	0,975	1,256	<0,001	1,168	1,077	1,267
Lenfosit	0,005	0,297	0,127	0,693	0,040	0,559	0,321	0,974
NLO	<0,001	1,252	1,144	1,370	<0,001	1,158	1,071	1,252
Trombosit	0,009	0,991	0,985	0,998	0,507	0,999	0,995	1,003
CRP	0,001	1,009	1,004	1,014	<0,001	1,011	1,006	1,015
Albümin	<0,001	0,669	0,593	0,754	0,019	0,922	0,861	0,987
CRP/Alb	<0,001	1,460	1,240	1,719	<0,001	1,381	1,202	1,586
LDH	<0,001	1,006	1,003	1,008	0,062	1,002	1,000	1,004
TnI-hs	0,001	1,018	1,008	1,029	0,003	1,018	1,006	1,029
D-Dimer	0,006	1,122	1,034	1,218	0,074	1,068	0,994	1,149
Fibrinojen	0,133	0,998	0,994	1,001	0,361	1,001	0,998	1,004
Ferritin	<0,001	1,002	1,001	1,003	0,121	1,000	1,000	1,001
Prokalsitonin	0,303	1,005	0,995	1,015	0,837	0,999	0,989	1,009
PTZ-INR	<0,001	13,563	3,150	58,404	0,081	1,794	0,930	3,460
aPTT	<0,001	1,182	1,090	1,282	0,040	1,043	1,002	1,086
Komorbidite (Yok)	0,010				0,020			
1-2 Hastalık Olan	0,481	1,383	0,561	3,406	0,633	0,804	0,328	1,969
>2 Hastalık Olan	0,003	6,059	1,858	19,757	0,086	2,284	0,889	5,873
HT	0,122	1,959	0,835	4,593	0,867	1,059	0,544	2,062
İKH	0,126	2,434	0,779	7,600	<0,001	3,415	1,747	6,676
KOAH	0,069	4,534	0,891	23,072	0,178	1,902	0,746	4,846
KBY	0,027	3,746	1,163	12,063	0,002	4,118	1,692	10,021
Malignite	0,238	3,833	0,412	35,645	0,199	2,233	0,656	7,608
Diğer	0,003	10,009	2,245	44,616	0,115	4,952	0,678	36,150

*Mortalitenin bağımsız belirleyicilerini saptamak için Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analiz testi yapıldı.

Kısaltmalar: NLO, Nötrofil/lenfosit oranı; CRP, C-reaktif Protein; CRP/Alb, CRP/albumin oranı; LDH, Laktat Dehidrojenaz; TnI-hs, High Sensitif Troponin I; PTZ-INR, Protrombin Zamanı-Uluslararası Standardize Oran; aPTT, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı; HT, Hipertansiyon; İKH, İskemik Kalp Hastalığı; KOAH, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; KBY, Kronik Böbrek Yetmezliği, OR, odds ratio; CI, confidence interval, Diğer, Serebrovasküler olay, Transplantasyon ve Immunsupresyon.

Hastalığın mortalitesine etkisi bakımından ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametreler 60 yaş ve altı grup ile 60 yaş üstü grupta ayrı ayrı çok değişkenli lojistik regresyon analiz Testi Enter Metodu ile incelendi.

60 yaş ve altı grupta trombosit sayısı (OR 0,978, CI [0,960-0,996]; p=0,016), albümin (OR 0,575, CI [0,383-0,862]; p=0,007), TnI-hs (OR 1,036, CI [0,003-0,070]; p=0,032), D-Dimer (OR 0,740, CI [0,553-0,989]; p=0,042) ve Diğer grubu hastalıklar (OR 145,505, CI [1,296-16334,9]; p=0,039) mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak saptandı (Tablo-19).

60 yaş üstü grupta ise ileri yaş (OR 1,061, CI [1,007-1,118]; p=0,025), LDH (OR 1,003, CI [1,000-1,006]; p=0,049) ve İKH (OR 3,507, CI [1,049-11,722]; p=0,042) mortalitenin bağımsız belirleyici olarak saptandı (Tablo-19).

Bu bağlamda çok değişkenli lojistik regresyon analizi Testi Enter Metod'a göre 60 yaş ve altı grup ile 60 yaş üstü grupta mortalitenin bağımsız belirleyicisi olan ortak bir parametre ve komorbid hastalık bulunmadı.

Tablo 19: 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü ölen hastaların anlamlı risk faktörlerinin çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Enter Metot ile karşılaştırılması

ENTER METOT	≤60 Yaş				>60 yaş			
	p	OR	%95 CI		p	OR	%95 CI	
Yaş	0,547	0,968	0,872	1,076	0,025	1,061	1,007	1,118
Cinsiyet (Erkek)	0,889	1,154	0,154	8,658	0,193	1,899	0,723	4,991
Nötrofil	0,752	1,102	0,602	2,020	0,116	1,219	0,952	1,562
Lenfosit	0,922	0,930	0,221	3,923	0,206	0,456	0,135	1,539
NLO	0,810	1,067	0,629	1,809	0,292	0,866	0,663	1,131
Trombosit	0,016	0,978	0,960	0,996	0,269	0,996	0,990	1,003
CRP	0,546	0,957	0,830	1,103	0,345	1,023	0,975	1,074
Albümin	0,007	0,575	0,383	0,862	0,782	1,021	0,882	1,181
CRP/Alb	0,483	4,706	0,062	355,6	0,622	0,676	0,143	3,198
LDH	0,380	1,004	0,996	1,012	0,049	1,003	1,000	1,006
TnI-hs	0,032	1,036	1,003	1,070	0,156	1,006	0,998	1,014
D-Dimer	0,042	0,740	0,553	0,989	0,761	1,020	0,896	1,161
Fibrinojen	0,937	1,000	0,993	1,006	0,327	0,998	0,993	1,002
Ferritin	0,980	1,000	0,999	1,001	0,187	1,001	1,000	1,001
Prokalsitonin	0,368	0,975	0,921	1,031	0,215	0,977	0,941	1,014
PTZ-INR	0,679	0,239	0,000	210,8	0,866	1,133	0,266	4,829
aPTT	0,240	1,196	0,887	1,613	0,503	1,028	0,949	1,113
Komorbidite (Yok)	0,344				0,806			
1-2 Hastalık Olan	0,176	6,029	0,446	81,587	0,688	0,725	0,150	3,496
>2 Hastalık Olan	0,198	50,980	0,129	20157,2	0,962	0,940	0,075	11,803
HT	0,923	1,139	0,081	15,978	0,616	0,711	0,188	2,697
İKH	0,675	0,486	0,017	14,226	0,042	3,507	1,049	11,722
KOAH	0,146	11,804	0,423	329,622	0,492	0,596	0,136	2,610
KBY	0,259	0,057	0,000	8,191	0,064	3,658	0,925	14,459
Malignite	0,825	0,001	0,000		0,140	3,905	0,639	23,851
Diğer	0,039	145,505	1,296	16334,9	0,673	1,782	0,122	26,080

*Mortalitenin bağımsız belirleyicilerini 60 yaş altı ve 60 yaş üstü hastalarda ayrı ayrı saptamak için

Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analiz Testi Enter Metod kullanıldı.

Kısaltmalar: NLO, Nötrofil/Lenfosit oranı; CRP, C-reaktif Protein; CRP/Alb, CRP/Albümin oranı;

LDH, Laktat Dehidrojenaz; TnI-hs, High Sensitif Troponin I; PTZ-INR, Protrombin Zamanı-

Uluslararası Standardize Oran; aPTT, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı; HT, Hipertansiyon;

İKH, İskemik Kalp Hastalığı; KOAH, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; KBY, Kronik Böbrek

Yetmezliği, OR, odds ratio; CI, confidence interval, Diğer, Serebrovasküler olay, Transplantasyon ve

Immünyüpresyon.

Son olarak, hastalığın mortalitesine etkisi bakımından ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametreler 60 yaş ve altı grup ile 60 yaş üstü grupta ayrı ayrı çok değişkenli lojistik regresyon analiz testi Bacward Metodu ile incelendi.

60 yaş ve altı grupta trombosit sayısı (OR 0,981, CI [0,969-0,994]; p=0,003), albümin (OR 0,579, CI [0,460-0,729]; p<0,001), CRP/albumin oranı (OR 1,408, CI [1,008-1,967]; p=0,045), TnI-hs (OR 1,043, CI [1,021-1,066]; p<0,001), D-Dimer (OR 0,775, CI [0,634-0,947]; p=0,013) parametreleri ile, KOAH (OR 22,056, CI [1,507-322,8]; p=0,024) ve Diğer hastalık grubu (OR 236,801, CI [8,855-6332,7]; p=0,001) mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak saptandı (Tablo-20).

60 yaş üst grupta ise ileri yaş (OR 1,055, CI [1,008-1,105]; p=0,021), CRP (OR 1,010, CI [1,004-1,016]; p=0,001), LDH (OR 1,003, CI [1,001-1,006]; p=0,011) parametreleri ile İKH (OR 3,370, CI [1,479-7,676]; p=0,004) ve KBY (OR 4,132, CI [1,361-12,547]; p=0,012) hastalıkları mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak saptandı (Tablo-20).

Sonuç olarak çok değişkenli lojistik regresyon analiz testi Bacward Metod'a göre 60 yaş ve altı grup ile 60 yaş üstü grupta mortalitenin bağımsız belirleyicisi olan ortak bir parametre ve komorbid hastalık bulunmadı.

Tablo 20: 60 yaş ve altı ile 60 yaş üstü ölen hastaların anlamlı risk faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analiz Testi Bacward Metodu ile karşılaştırılması

		p	OR	%95 CI	
≤60 Yaş	Trombosit	0,003	0,981	0,969	0,994
	Albümin	<0,001	0,579	0,460	0,729
	CRP/Alb	0,045	1,408	1,008	1,967
	TnI-hs	<0,001	1,043	1,021	1,066
	D-Dimer	0,013	0,775	0,634	0,947
	Prokalsitonin	0,208	0,971	0,928	1,016
	aPTT	0,072	1,129	0,989	1,289
	KOAH	0,024	22,056	1,507	322,8
	Diğer	0,001	236,801	8,855	6332,7
>60 yaş	Yaş	0,021	1,055	1,008	1,105
	Cinsiyet (Erkek)	0,074	2,150	0,928	4,985
	CRP	0,001	1,010	1,004	1,016
	LDH	0,011	1,003	1,001	1,006
	TnI-hs	0,099	1,006	0,999	1,013
	Prokalsitonin	0,102	0,983	0,964	1,003
	İKH	0,004	3,370	1,479	7,676
	KBY	0,012	4,132	1,361	12,547

*Mortalitenin bağımsız belirleyicilerini 60 yaş altı ve 60 yaş üstü hastalarda ayrı ayrı saptamak için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analiz Testi Bacward Metot kullanıldı.
Kısaltmalar: CRP, C-reaktif Protein; CRP/Alb, CRP/Albümin oranı; LDH, Laktat Dehidrojenaz; TnI-hs, High Sensitif Troponin I; aPTT, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı; İKH, İskemik Kalp Hastalığı; KOAH, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı; KBY, Kronik Böbrek Yetmezliği, OR, odds ratio; CI, confidence interval, Diğer, Serebrovasküler olay, Transplantasyon ve Immunsupresyon.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, son bir buçuk yıldır küresel boyutta en önemli sağlık sorunu haline gelen COVID-19 hastalığının mortalitesinin hangi parametrelere bağlı olduğunu araştıran ve buna yönelik veriler sunan retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmamızın verileri neticesinde bulduğumuz en önemli sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1) Çalışmamızda dahil edilen 651 hastaların %54,4'ü (n=354) erkek, %45,6'sı (n=297) kadın olup genel mortalite oranı %10,6 (n=69) olup erkeklerde %13 (n=46), kadınlarda ise %7,74 (n=23) olarak saptandı. 60 yaş ve altı grupta mortalite %6,3 (n=25) iken, 60 yaş üzerinde ise %17,32 (n=44) idi. Kadınlara kıyasla erkeklerde, 60 yaş ve altı gruba kıyasla 60 yaş üstü hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu saptandı.

2) Komorbid hastalığı olmayan hastalarda mortalite %6,74 (n=18), 1-2 adet komorbid hastalığı olanlarda mortalite %9,51 (n=29) iken 2'den fazla komorbid hastalığı bulunanlarda mortalite %27,85 (n=22) idi. Komorbid hastalık sayısı arttıkça mortalitenin de yükseldiği saptandı.

3) Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda en sık rastlanan ilk üç komorbid hastalığın sırasıyla HT (%37,63), DM (%28,88), İKH (%16,13) olduğu görüldü.

4) 60 yaş üzeri hastaların hastanede yatış süresi, 60 yaş ve altı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0,01)

5) Ölen hastalar cinsiyete göre kıyaslandığında; kadınlara kıyasla erkeklerde ölüm oranının istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü (p<0,030)

6) Yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda komorbid hastalık sayısı istatistiksel olarak anlamlı daha fazla idi (p<0,01). Ayrıca yaşayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında ölen hastalarda HT, İKH, KOAH, KBY, Malignite gibi hastalıkların istatistiksel olarak anlamlı daha sık görüldüğü tespit edildi (p=0,008, p<0,001, p=0,007, p<0,001, p=0,033 ve p=0,005; sırasıyla). DM ve Astım

hastalıklarında ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,388$ ve $p=0,794$; sırasıyla).

7) Yaşayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında ölen hasta grubunda ortalama serum nötrofil sayısı, NLO, CRP, CRP/albumin oranı, LDH, TnI-hs, D-Dimer, ferritin, prokalsitonin, PTZ-INR ve aPTT parametreleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (tüm karşılaştırmalarda $p<0,001$). Yine yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda ortalama serum lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve albumin değeri anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$, $p=0,018$ ve $p<0,001$; sırasıyla). Ortalama serum fibrinojen parametresinde ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,943$).

8) 60 yaş üstü grupta yaşayanlara kıyasla ölenlerde İKH anlamlı yüksek sıklıkta idi ($p<0,001$). 60 yaş altı ve üstü her iki grupta da yaşayanlarla karşılaştırıldığında ölen hastalarda KBY hastalığı anlamlı daha sık bulundu ($p=0,041$ ve $p=0,003$). Diğer grubu komorbid hastalıklar, 60 yaş altı ve 60 yaş üstü gruplarda ölen ve yaşayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark oluşturmadı.

9) 60 yaş ve altı hasta grubunda ortalama serum nötrofil sayısı, ölen ve yaşayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark yaratmazken ($p=0,418$), 60 yaş üstü hasta grubunda yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$). 60 yaş ve altı grupta yaşayanlarla karşılaştırıldığında ölen hastalarda ortalama serum trombosit sayısı anlamlı düşük saptandığı halde ($p=0,010$), 60 yaş üstü grupta ölen ve yaşayanlar arasında anlamlı farka neden olmadı ($p=0,275$). 60 yaş ve altı grupta yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda ortalama serum D-Dimer seviyesi istatistiksel anlamlı yüksek ($p=0,004$) olmasına karşın; 60 yaş üstü grupta ölen ve yaşayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark yaratmadı ($p=0,140$). Ortalama serum prokalsitonin seviyesi ise 60 yaş ve altı grupta yaşayanlara kıyasla ölenlerde anlamlı yüksekken ($p<0,001$); 60 yaş üstü grupta tam aksine yaşayanlara kıyasla ölenlerde anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$). Ortalama serum fibrinojen her iki grupta da ölen ve yaşayanlar arasında anlamlı fark oluşturmadı ($p=0,403$ ve $p=0,329$; sırasıyla).

10) Ölen hastaların çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; yaş, ortalama serum nötrofil sayısı, trombosit sayısı, albumin, CRP/albumin oranı, LDH, TnI-hs,

aPTT parametrelerinin ve KBY hastalığının mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğu gözlemlendi.

11) Ölen hastaların tek değişkenli lojistik regresyon analizinde 60 yaş ve altı grup ile 60 yaş üstü grupta ortalama serum lenfosit sayısı, NLO, CRP, albümin, CRP/albümin oranı, TnI-hs, aPTT ve KBY hastalığı ortak olarak mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak saptandı. Ortalama serum trombosit sayısı, LDH, D-Dimer, ferritin, INR, >2 hastalığa sahip olmak yalnızca 60 yaş ve altı grup için mortalitenin bağımsız belirleyicileri olurken; yaş, ortalama serum nötrofil sayısı ve İKH ise yalnızca 60 yaş üstü grup için mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak bulundu.

12) Ölen hastaların çok değişkenli lojistik regresyon analizinde Enter Metot'a göre 60 yaş altı ve hastalarda ortalama serum trombosit sayısı, albümin, TnI-hs ve D-Dimer mortalitenin bağımsız belirleyicisi olurken; 60 yaş üstü hastalarda yaş ve ortalama serum LDH mortalitenin bağımsız belirleyicisi oldu.

13) Ölen hastaların çok değişkenli lojistik regresyon analizinde Bacward Metot'a göre 60 yaş altı ve hastalarda ortalama serum trombosit sayısı, albümin, CRP/albümin oranı, TnI-hs, D-Dimer ve KOAH mortalitenin bağımsız belirleyicisi olurken; 60 yaş üstü grupta yaş, ortalama serum CRP, LDH, İKH ve KBY mortalitenin bağımsız belirleyicisi oldu.

Literatürdeki çalışmalar, belirli organlarda COVID-19 reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün yüksek protein ekspresyonunun SARS hastalarındaki organ başarısızlıkları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (125). HT, DM ve İKH olan erkek hastalarda dolaşımdaki ACE2 düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (126). Bu nedenle, bu komorbiditelere sahip erkek hastalar, mekanizma hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulsa da, ACE2 reseptörünün yüksek ekspresyonu nedeniyle COVID-19 enfeksiyonundan ölmeye daha yatkın olabilir (127). Parohan ve ark'larının derlediği 29 909 COVID-19 ile enfekte hasta ve 1445 ölüm vakası içeren 14 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde HT (toplanmış OR'ler=2,70, %95 CI=1,40–5,24; p=0,003), İKH (toplanmış OR'ler=3,72, %95 CI = 1,77–7,83; p=0,001), DM (havuzlanmış

OR'ler=2.41, %95 CI=1,05-5,51; p=0,037), KOAH (toplanmış OR'ler=3,53, %95 CI=1,79-6,96; p<0,001) ve malignite (toplanmış OR'ler=3.04, %95 CI=1,80–5,14; p <0,001) daha yüksek mortalite riski ile ilişkiliydi (127).

Ma X. ve ark'ları tarafından yatan COVID-19 nedeniyle yatarak tedavi alan hastalarla ilgili yapılan bir çalışmaya toplam 262 hasta (134 yaşayan ve 128 ölen) dahil edildi (128). Yaş (OR, 0,905, %95 CI: 0,868-0,944; p<0,001), İKH (OR, 0,045, %95 CI: 0,0097-0,205; p<0,001), lenfosit yüzdesi (OR, 1,125, 95% CI: 1,041-1,216; p=0,0029), trombosit sayısı (OR, 1,008, 95% CI: 1,003-1,012; p=0,001), CRP (OR, 0,982, %95 CI: 0,973-0,991; P<0,001), LDH (OR, 0,993, %95 CI: 0,990-0,997; p<0,001) ve D-Dimer (OR: 0,734, %95 CI: 0,617-0,879; p<0,001) mortalitenin bağımsız risk faktörleri olarak tanımlandı.

Çin'in Wuhan şehrindeki bir çalışma ≥ 65 yaş, önceden var olan kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalıklar, $CD3^+ CD8^+$ T-hücreleri ≤ 75 hücre· μL^{-1} olması ve TnI-hs $\geq 0,05$ ng·mL $^{-1}$ olmasının yüksek mortaliteyi öngören dört risk faktörü olduğunu gösterdi (129).

Tian ve ark'larının derlediği 1 Ocak - 24 Nisan 2020 tarihleri arasında yayınlanmış makalelerden alınan 4659 hastanın sonuçlarını belgeleyen toplam 14 çalışmanın sistemik inceleme ve meta-analizinde COVID-19 mortalitesi ile ilişkili komorbid hastalıklar ve laboratuvar parametreleri incelendi (130). HT (OR, 2,5; %95 CI, 2,1-3,1; p<0,00001), İKH (OR, 3,8; %95 CI, 2,1-6,9; p<0,00001) ve DM (OR, 2,0; %95 CI, 1,7-2,3; p<0,00001) COVID-19 hastaları arasında önemli ölçüde daha yüksek ölüm riski ile ilişkilendirildi. Bizim çalışmamızda ise HT, DM ve İKH COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda en sık görülen komorbiditeler olmasına rağmen; tüm hasta grubunda tek başına mortalite ile ilişkilendirilmedi. Çalışmamızda tüm hasta grubunda mortalitenin bağımsız belirleyicisi olan tek hastalık KBY idi (OR 3,188, CI [1,295-7,850]; p=0,012). Fakat 60 yaş ve altı hasta grubunda KOAH (OR, 22,056; CI [1,507-322,8]; p=0,024), 60 yaş üstü hasta grubunda ise İKH (OR, 3,370; CI [1,479-7,676]; p=0,004) ve yine KBY (OR, 4,132; CI [1,361-12,547]; p=0,012) mortalitenin bağımsız belirleyicileri oldular.

Yine aynı derleme ve meta-analizde (130) hayatta kalanlarla karşılaştırıldığında ölenlerde, kardiyak troponin (+44,2 ng/L, %95 CI, 19,0-69,4;

p=0,0006); CRP (+66,3 µg/mL, %95 CI, 46,7-85,9; p<0,000001); interlökin-6 (+4,6 ng/mL, %95 CI, 3,6-5,6; p<0,000001); D-dimer (+4,6 µg/mL, %95 CI, 2,8-6,4; p<0,00001); kreatinin (+15,3 umol/L, %95 CI, 6,2-24,3; p=0,001) ve alanin transaminaz (+5,7 U/L, %95 CI, 2,6-8,8; p=0,0003) seviyelerinde artış gözlenirken, albümin seviyesinde azalma (-3,7 g/L, %95 CI, -5,3 ila -2,1; p<0,00001) gözlemlendi. Wang ve ark'larının yaptığı retrospektif benzer bir mortalite çalışmasında da şu sonuçlara ulaşıldı (131). Yaşayanlar ile karşılaştırıldığında ölen hastalarda, hastane yatışı sırasında plazma D-Dimer, kreatinin, kreatin kinaz, LDH, laktat seviyeleri daha yüksek ve lenfosit yüzdesi (LYM [%]), trombosit sayısı ve albümin seviyeleri daha düşüktü. Çok değişkenli regresyon testinde ileri yaş (OR=1,098, %95 CI: 1,006-1,199; p=0,037), hastalık başlangıcından hastaneye başvuruya kadar kısa süre olması (OR=0,853, %95 CI: 0,750-0,969; p=0,015) ve başvuruda yüksek laktat seviyesi (OR=2,689, %95 CI: 1,044-6,926; p=0,040) COVID-19 enfeksiyonunun hastane içi mortalitesinde bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Bizim çalışmamızda da yaş değişkeninden bağımsız olarak ölen ve yaşayan tüm hastalar laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında yukarıdaki iki çalışmaya benzer olarak; yaşayanlara kıyasla ölenlerde ortalama serum nötrofil sayısı, NLO, CRP, CRP/albumin oranı, LDH, TnI-hs, D-Dimer, ferritin, prokalsitonin, PTZ-INR ve aPTT parametreleri anlamlı yüksek bulunurken (tüm karşılaştırmalarda p<0,001); ortalama serum lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve albümin seviyesi de anlamlı düşük bulundu (p<0,001, p=0,018 ve p<0,001; sırasıyla). Bizim çalışmamızda farklı olarak 60 yaş ve altı hasta grubu ile 60 yaş üzeri hasta grubu ayrı ayrı çoklu lojistik regresyon analiz testine göre değerlendirildi. 60 yaş ve altı grupta ortalama serum trombosit sayısı (OR 0,981, CI [0,969-0,994]; p=0,003), albümin (OR 0,579, CI [0,460-0,729]; p<0,001), CRP/albumin oranı (OR 1,408, CI [1,008-1,967]; p=0,045), TnI-hs (OR 1,043, CI [1,021-1,066]; p<0,001) ve D-Dimer (OR 0,775, CI [0,634-0,947]; p=0,013) parametreleri mortalitenin bağımsız belirleyicileri olarak saptandı. 60 yaş üzeri hasta grubunda ise CRP (OR 1,010, CI [1,004-1,016]; p=0,001) ve LDH (OR 1,003, CI [1,001-1,006]; p=0,011) parametreleri tek başına mortaliteyi belirleyici oldular. 60 yaş üzeri grupta D-Dimer seviyesinin mortalite üzerinde bağımsız prediktör olmamasını, yaşlı hastalarda varolan komorbiditeye ve ileri yaşa bağlı olarak D-Dimer seviyesinin normalden

yüksek saptanması ile açıklayabiliriz. Tek değişkenli regresyon analiz testinde ise nötrofil sayısı (OR, 1,168; CI [1,077-1,267]; $p<0,001$) ve ileri yaş (OR, 1,054; CI [1,015-1,095]; $p=0,007$) 60 yaş üstü grupta mortalitenin bağımsız belirleyicisi olurken; 60 yaş ve altı grupta mortalite ile doğrudan ilişkilendirilemedi. Yani çalışmamızın verilerine göre 60 yaş altı ve 60 yaş üstü hastalarda mortalitenin bağımsız prediktörleri olan laboratuvar parametreleri birbirlerinden tamamen farklı olarak bulundu.

Bertsimas ve ark'ları 33 farklı hastane ve altı bağımsız merkezden alınan ve hastanede yatarak tedavi alan 3927 COVID-19 hastasını mortalite riskleri açısından değerlendirdi (132). 3062 hastadan oluşan derivasyon kohortunda gözlemlenen mortalite oranı %26,84 olarak bulundu. Yaşayanlara kıyasla, ölen hastalar daha yaşlı (medyan yaş 80'e karşı 64) ve daha yaygın olarak erkeklerdi (kohortun %58,4'üne karşı %67,2'si). Ayrıca, kardiyak aritmiler, kronik böbrek hastalığı ve diyabet gibi komorbiditelerin prevalansı ölen popülasyonda daha yüksekti (%5,56, %1,74 ve %11,42'ye karşı %9,61, %4,21 ve %15,92; sırasıyla). Bizim çalışmamızda ise mortalite oranı çok daha düşük seviyelerde olup %10,6 idi. Ayrıca çalışmamızda yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda komorbiditelerden HT, DM, İKH, KOAH, Astım, KBY ve Malignite prevalansı daha yüksekken (%35,91; %28,35; %13,40; %4,47; %6,36; %5,50 ve %2,23'e karşı %52,17; %33,33; %39,13; %13,04; %7,25; %20,29 ve %7,25; sırasıyla); bunlardan sadece HT, İKH, KOAH, KBY ve Malignite istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0,008$, $p<0,001$, $p=0,007$, $p<0,001$ ve $p=0,033$; sırasıyla).

Suleyman ve ark'ları tarafından yapılan 463 hastalık bir vaka serisi COVID-19 hastalığı olan hastaların klinik özelliklerini ve sonuçlarını inceledi (133). Erkek cinsiyet (OR, 1,8; %95 CI, 1,1-3,1; $p=0,03$) ve yaşın 60'tan ileri olması (OR, 5,3; %95 CI, 2,9-9,7; $p<0,001$) mortalite ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tüm hasta grubunda yaşayanlara kıyasla ölenlerde yaş ortalaması anlamlı yüksek idi ($p<0,001$). Çoklu regresyon analizinde; 60 yaş üstü grupta ileri yaş (OR, 1,055; CI [1,008-1,105]; $p=0,021$) mortalitenin bağımsız belirleyicisi olurken; 60 yaş ve altı grupta ileri yaş mortalite ile doğrudan ilişkilendirilemedi. Ayrıca çalışmamızda erkek cinsiyet, hiçbir grupta mortalitenin doğrudan belirleyicisi olmadı.

Li J. ve ark'ları tarafından üretilen PLANS modeli, COVID-19 tanısıyla yatan hastaların mortalitesinde beş öngörücü içeriyordu (134): Trombosit sayısı, lenfosit sayısı, yaş, nötrofil sayısı ve cinsiyet. Bu modele göre hastane içi mortalite için kümülatif insidans fonksiyonu ileri yaş, erkek cinsiyet, daha yüksek nötrofil, daha düşük lenfosit ve daha düşük trombosit sayısı ile ilişkiliydi. Bizim çalışmamız PLANS modeli ile karşılaştırıldığında; ölen tüm hastalar ile yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ileri yaş (OR 2,566, CI [1,349-4,882]; p=0,004), nötrofil sayısı yüksekliği (OR 1,147, CI [1,028-1,281]; p=0,014) ve trombosit sayısı düşüklüğünün (OR 0,992, CI [0,987-0,997]; p=0,002) mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğu görüldü. PLANS modelinden farklı olarak lenfosit sayısı ve erkek cinsiyetin tek başına mortalite üzerinde belirleyici olmadığı saptandı.

Bir çalışmada Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda kritik hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlandı (135). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da ortalama NLO, hem 60 yaş ve altı grupta hem de 60 yaş üstü grupta yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda anlamlı yüksek bulundu (her iki karşılaştırma için p<0,001). Ayrıca ölen hastaların tek değişkenli lojistik regresyon analizinde NLO, 60 yaş altı grupta (OR 1,252, CI [1,144-1,370]; p<0,001) ve 60 yaş üstü grupta (OR 1,158, CI [1,071-1,252]; p<0,001) mortalitenin bağımsız belirleyicisi oldu.

Köktürk ve ark'ları tarafından yapılan bir çalışmada 26 merkezden hastaneye yatırılan 1500 yetişkin COVID-19'lu hasta retrospektif olarak değerlendirildi (136). Biyobelirteçler arasında, yatışın 3-5. günlerinde prokalsitonin seviyeleri mortalite ile en güçlü ilişkiyi gösterdi (OR: 6,18; 1,6-23,93). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak ortalama serum prokalsitonin seviyesi ise 60 yaş ve altı grupta yaşayanlara kıyasla ölenlerde anlamlı yüksekken (p<0,001); 60 yaş üstü grupta tam aksine yaşayanlara kıyasla ölenlerde anlamlı düşük saptandı (p<0,001). Bir akut faz reaktanı olarak bilinen prokalsitonin seviyesindeki bu farklılık, yaşlı hastalarda Covid-19 enfeksiyonunun da etkisiyle immun sistemin zayıflaması ve enflamatuvar yanıtın gecikmesinden kaynaklı olabilir. Çalışmamızda prokalsitonin parametresi, tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz testlerinde ise mortalite ile doğrudan ilişkilendirilemedi.

Literatürde de çok yer verilmeyen fibrinojen seviyesi, çalışmamızda ölen ve yaşayan tüm hasta grubunda istatistiksel anlamlı fark oluşturmadı. Ayrıca 60 yaş ve altı grup ile 60 yaş üstü grupta da ölen ve yaşayanlar arasında istatistiksel anlamlı farka neden olmadı. Yani fibrinojen parametresinin COVID-19 hastalığının mortalitesinde etkili olmadığını düşünmekteyiz.



6. SONUÇ

COVID-19 hastalarında mortalite kadınlara kıyasla erkeklerde, 60 yaş ve altı grupla karşılaştırıldığında 60 yaş üstü hastalarda daha yüksek seyretmektedir. Ayrıca eşlik eden komorbid hastalık sayısı arttıkça mortalitenin de artış gösterdiği gözlemlendi.

Çalışmada elde edilen veriler ışığında, serum nötrofil sayısı, Nötrofil/lenfosit oranı, CRP, CRP/albumin oranı, LDH, TnI-hs, D-dimer, Ferritin, prokalsitonin, PTZ-INR ve aPTT yüksekliği ile lenfosit sayısı, trombosit sayısı ve albumin parametrelerinin düşüklüğü COVID-19 hastalarında mortaliteyi öngörmede yararlıdır. Ancak 60 yaş ve altı hastalarda trombosit sayısının düşüklüğü, D-dimer ve prokalsitonin yüksekliği; 60 yaş üstünde ise nötrofil sayısının yüksekliği mortalitenin tahmin edilmesinde kullanılabilir daha yararlı laboratuvar parametrelerindedir.

Ek olarak, 60 yaş ve altındaki hastalarda trombosit sayısı, albumin, CRP/albumin oranı, TnI-hs, D-dimer ve KOAH mortalitenin bağımsız belirleyicileri iken 60 yaş üstü hastalarda ise; CRP, LDH parametreleri ile komorbiditelerden İKH ve KBY varlığının mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğu sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> [Erişim 9 Haziran 2021].
2. World Health Organization. A guide to WHO's guidance on COVID-19. Geneva: WHO [Erişim: 9 Haziran, 2021]. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/a-guide-to-who-s-guidance>.
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397. PMID
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼-COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı [İnternet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı HSGM [Erişim 9 Haziran 2021]. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgiler epidemiyolojivetanipdf.pdf>.
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052.
6. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020; 323:2195.
7. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1763.
8. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020; 369:m1328.
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323:1239.
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.
11. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180:934.
12. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1> [Erişim 21 Haziran 2021].
13. Global Initiative to Share All Influenza Data (GISAID) <https://www.gisaid.org/> [Erişim 20 Haziran 2021].
14. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses.* 2019 Jan 14;11(1).
15. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28:465.
16. International Committee on Taxonomy of Viruses. <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> [Erişim 21 Haziran 2021].

17. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727.
18. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565.
19. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med* 2020; 382:760.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of severe acute respiratory syndrome--worldwide, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:226.
21. Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, et al. Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1420.
22. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003). http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html [Erişim 1 Haziran 2021].
23. ProMed Mail: Novel coronavirus - Saudi Arabia: human isolate; Archive Number: 20120920.1302733 <http://www.promedmail.org/direct.php?id=20120920.1302733> [Erişim 22 Haziran 2021].
24. World Health Organization. Novel coronavirus infection in the United Kingdom. http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/en/index.html [Erişim 25 Haziran 2021].
25. Wise J. Patient with new strain of coronavirus is treated in intensive care at London hospital. *BMJ* 2012; 345:e6455.
26. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol* 2013; 87:7790.
27. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> [Erişim 4 Haziran 2021].
28. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
29. Huang Y, Yang C, Xu XF, et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* 2020; 41:1141.
30. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181:271.
31. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 Variants. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> [Erişim 14 Haziran 2021].
32. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* 2021; 174:69.
33. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71:2311.
34. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA* 2020.
35. Chagla Z, Hota S, Khan S, et al. Airborne Transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020.
36. Lu J, Gu J, Li K, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1628.

37. Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:606.
38. Shen Y, Li C, Dong H, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1665.
39. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:469.
40. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323:1843.
41. Colavita F, Lapa D, Carletti F, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med* 2020; 173:242.
42. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019). February 16-24, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19---final-report-1100hr-28feb2020-11mar-update.pdf?sfvrsn=1a13fda0_2&download=true [Erişim 14 Haziran 2021].
43. AABB. AABB's Coronavirus Resources. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Pages/AABB-Coronavirus-Resources.aspx> [Erişim 14 Haziran 2021].
44. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382:1177.
45. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:672.
46. Bulfone TC, Malekinejad M, Rutherford GW, Razani N. Outdoor Transmission of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review. *J Infect Dis* 2021; 223:550.
47. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM Jr, et al. Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2031756.
48. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:411.
49. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, et al. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet* 2020.
50. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2035057.
51. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb;395:497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
52. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr; 8(5):475–81. [http://www.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://www.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)external icon.
53. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7.;323(11):1061–9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
54. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323:1488.

55. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133:1025.
56. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708.
57. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* 2020; 323:1545.
58. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA* 2020; 323:1335.
59. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020; 323:1612.
60. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020.
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm?s_cid=mm6912e2_w [Erişim 19 Haziran 2021].
61. Vahidy FS, Drews AL, Masud FN, et al. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients During Initial Peak and Resurgence in the Houston Metropolitan Area. *JAMA* 2020; 324:998.
62. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med* 2020; 382:2012.
63. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323:1574.
64. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382:1199–207. doi:10.1056/nejmoa2001316external icon.
65. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577–82. doi:10.7326/M20-0504.
66. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759.
67. Killerby ME, Link-Gelles R, Haight SC, et al. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19. Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020. *MMWR*. 2020 Jun 26; 69:790–794. doi:10.15585/mmwr.mm6925e1.
68. Tenforde MW, Rose EB, Lindsell CJ, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19. 11 Academic Medical Centers, United States, March–May 2020. *MMWR*. 2020 Jul 3;69:841-846. doi:10.15585/mmwr.mm6926e3.
69. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020;71(6):1547–1551. doi:10.1093/cid/ciaa198.
70. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6): e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702
71. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020 May;115(5):766–73. doi:10.14309/ajg.0000000000000620.

72. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug;71(15):889–890. doi:10.1093/cid/ciaa330.
73. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect* 2020; 22:481.
74. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD013665.
75. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):71-77. doi:10.1111/bjd.19163.
76. Fahmy DH, El-Amawy HS, El-Samongy MA, et al. COVID-19 and dermatology: a comprehensive guide for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jul;34(7):1388-1394. doi:10.1111/jdv.16545.
77. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Oct;83(4):1118-1129. doi:10.1016/j.jaad.2020.06.1016.
78. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382:1663-5. doi:10.1056/NEJMc2005073.
79. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility — King County, Washington, March 2020. *MMWR*. 2020 Mar 27;69:377-81. doi:10.15585/mmwr.mm6913e1.
80. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb;395:514–23. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9external icon.
81. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Pandemic Planning Scenarios. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html> [Erişim 20 Haziran 2021].
82. WHO. Estimating mortality from COVID-19: Scientific brief, 4 August 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1> [Erişim 13 Haziran 2021].
83. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1124.
84. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966.
85. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145.
86. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
87. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7:2221.
88. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033.

89. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8:1233.
90. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2459.
91. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020; 63:528.
92. Raut A and. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? *Lancet Respir Med* 2021.
93. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res* 2020; 21:163.
94. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5:1265.
95. Bialek S, Boundy E, Bowen V, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR*. 2020 Mar 18;69:343-6. doi:10.15585/mmwr.mm6912e2.
96. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR*. 2020 Mar 31;69:382–6. doi:10.15585/mmwr.mm6913e2.
97. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1528.
98. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html> [Erişim 10 Haziran 2021].
99. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584:430.
100. Kabarriti R, Brodin NP, Maron MI, et al. Association of Race and Ethnicity With Comorbidities and Survival Among Patients With COVID-19 at an Urban Medical Center in New York. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2019795.
101. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:140.
102. Centers for Disease Control and Prevention. Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19: Decision Memo. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/88537> [Erişim 20 Haziran 2021].
103. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> [Erişim 10 Haziran 2021].

104. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382:2372.
105. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, Updated February 12, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> [Erişim 10 Haziran 2021].
106. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507.
107. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, et al. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA* 2020.
108. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296:E72.
109. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. [Erişim 1 Haziran 2021].
110. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214:1072.
111. Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17:701.
112. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30:6485.
113. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 296:E32.
114. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology* 2020; 296:E46.
115. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020; 295:200463.
116. Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020; 296:E41.
117. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2:2. 25 March 2020. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>
118. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: how to protect yourself & others. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>.
119. Morrow-Howell N, Galucia N, Swinford E. Recovering from the COVID-19 pandemic: a focus on older adults. *J Aging Soc Policy*. 2020;32(4-5):526-535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32336225>.

120. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: what to do if you are sick. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/steps-when-sick.html>.
121. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27(5):375-378. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320506>.
122. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> [Erişim 15 Haziran 2021]
123. Cazzola M, Ora J, Bianco A, Rogliani P, Matera MG. Guidance on nebulization during the current COVID-19 pandemic. *Respir Med*. 2021;176:106236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33248363>.
124. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
125. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv*. 2020.
126. Patel SK, Velkoska E, Freeman M, et al. From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Front Physiol*. 2014;5:227.
127. 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. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):1416-1424. doi: 10.1080/13685538.2020.1774748. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32508193.
128. Ma X, Wang H, Huang J, Geng Y, Jiang S, Zhou Q, Chen X, Hu H, Li W, Zhou C, Gao X, Peng N, Deng Y. A nomogramic model based on clinical and laboratory parameters at admission for predicting the survival of COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2020 Nov 30;20(1):899. doi: 10.1186/s12879-020-05614-2. PMID: 33256643; PMCID: PMC7702207.
129. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, Guo GY, Du J, Zheng CL, Zhu Q, Hu M, Li XY, Peng P, Shi HZ. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020 May 7;55(5):2000524. doi: 10.1183/13993003.00524-2020. Erratum in: *Eur Respir J*. 2020 Sep 24;56(3): PMID: 32269088; PMCID: PMC7144257.
130. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, Wooster L, Rotter JI, Guo X, Malhotra R. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):1875-1883. doi: 10.1002/jmv.26050. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32441789; PMCID: PMC7280666.
131. Wang Z, Wang Z. Identification of risk factors for in-hospital death of COVID - 19 pneumonia -- lessons from the early outbreak. *BMC Infect Dis*. 2021 Jan 25;21(1):113. doi: 10.1186/s12879-021-05814-4. PMID: 33494706; PMCID: PMC7829622.
132. Bertsimas D, Lukin G, Mingardi L, Nohadani O, Orfanoudaki A, Stellato B, Wiberg H, Gonzalez-Garcia S, Parra-Calderón CL, Robinson K, Schneider M, Stein B, Estirado A, A Beccara L, Canino R, Dal Bello M, Pezzetti F, Pan A; Hellenic COVID-19 Study Group. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS One*. 2020 Dec 9;15(12):e0243262. doi: 10.1371/journal.pone.0243262. PMID: 33296405; PMCID: PMC7725386.

133: Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, Demertzis Z, Hanna Z, Failla A, Dagher C, Chaudhry Z, Vahia A, Abreu Lanfranco O, Ramesh M, Zervos MJ, Alangaden G, Miller J, Brar I. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e2012270. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270. PMID: 32543702; PMCID: PMC7298606.

134: Li J, Chen Y, Chen S, Wang S, Zhang D, Wang J, Postmus D, Zeng H, Qin G, Shen Y, Jiang J, Yu Y. Derivation and validation of a prognostic model for predicting in-hospital mortality in patients admitted with COVID-19 in Wuhan, China: the PLANS (platelet lymphocyte age neutrophil sex) model. *BMC Infect Dis*. 2020 Dec 17;20(1):959. doi: 10.1186/s12879-020-05688-y. PMID: 33334318; PMCID: PMC7744735.

135: Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, Tan J, Xu Y, Song R, Song M, Wang L, Zhang W, Han B, Yang L, Wang X, Zhou G, Zhang T, Li B, Wang Y, Chen Z, Wang X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020 May 20;18(1):206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0. PMID: 32434518; PMCID: PMC7237880.

136: Kokturk N, Babayigit C, Kul S, Duru Cetinkaya P, Atis Nayci S, Argun Baris S, Karcioğlu O, Aysert P, Irmak I, Akbas Yuksel A, Sekibag Y, Baydar Toprak O, Azak E, Mulamahmutoglu S, Cuhadaroglu C, Demirel A, Kerget B, Baran Ketencioglu B, Ozger HS, Ozkan G, Ture Z, Ergan B, Avkan Oguz V, Kilinc O, Ercelik M, Ulukavak Ciftci T, Alici O, Nurlu Temel E, Ataoglu O, Aydin A, Cetiner Bahcetepe D, Gullu YT, Fakili F, Devenci F, Kose N, Tor MM, Gunluoglu G, Altin S, Turgut T, Tuna T, Ozturk O, Dikensoy O, Yildiz Gulhan P, Basyigit I, Boyaci H, Oguzulgen IK, Borekci S, Gemicioğlu B, Bayraktar F, Elbek O, Hanta I, Kuzu Okur H, Sagcan G, Uzun O, Akgun M, Altinisik G, Dursun B, Cakir Edis E, Gulhan E, Oner Eyuboglu F, Gultekin O, Havlucu Y, Ozkan M, Sakar Coskun A, Sayiner A, Kalyoncu AF, Itil O, Bayram H. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. *Respir Med*. 2021 Jul;183:106433. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106433. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33957434; PMCID: PMC80792