



KONYA İL SAĞLIK MüDüRLüğü
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

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

**65 YAŞ ÜSTÜ COVID-19 VAKALARININ ACİL SERVİSE İLK
BAŞVURU ŞİKÂyetLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif ÖZEMİR METİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022



T.C.
SĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA SĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

**65 YAŞ ÜSTÜ COVID-19 VAKALARININ ACİL SERVİSE İLK
BAŞVURU ŞİKÂyetLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Elif ÖZEMİR METİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nazire Belgin AKILLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Konya Şehir Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince bilgisi ve tecrübesi ile tüm mesleki becerilerini bizlere öğreten, bize her zaman doğru yolu gösteren, desteğini ve güvenini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ramazan KÖYLÜ 'ye ,

Engin bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunup, tez çalışmamla ilgili yardımlarını, anlayışını esirgemeyen nahifliği, sabrı ve azmi ile örnek olan, bizlere vizyon katan, saygıdeğer hocam ve Tez Danışmanım Doç. Dr. Nazire Belgin AKILLI 'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca, beraber çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, elini her daim üzerimde hissettiğim sevgili kıdemlilerim, Uzm. Dr. Müge YENİGÜN' e, Uzm. Dr. Hatice FERAH KAYA' ya , Uzm. Dr. Mustafa ÖZTÜRK'e , Uzm. Dr. Burak POLAT'a ve Uzm. Dr. Ozan ÖZELBAYKAL' a

Tüm sıkıntıları ve sevinçleri birlikte yaşadığım eş kıdemlilerim Dr. Samet KUTLU' ya ve Dr. Müslime KASA'ya ,

Acil Servis gibi kaotik bir klinikte dahi, çalışmayı keyifli hale getiren, omuz omuza nöbetlerde sayılamayacak sayıda güzel anılar biriktirdiğim, çalışkanlıkları ve dayanıklılıklarıyla örnek gösterilebilecek başta Asst. Dr. Süleyman ÖZCAN, Asst. Dr. Çiğdem ŞEN ve Asst. Dr. Tuğçe AYAN ile özellikle tez yazım aşamamda desteğini unutamayacağım Asst. Dr. Canan KÜÇÜKYILMAZ'a , bana ablalık ve kardeşlik duygusunu yaşatan diğer tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Ekip ruhu ile çalışmanın keyfine vardığım, tecrübe ve yardımları ile yanımızda olan, kliniğimizin değerli yardımcı sağlık personellerine,

Varlıkları ve bana kattıkları her şey için her zaman kendimi çok şanslı hissettiğim, doktorluk mesleğinin tüm zorluklarına rağmen idealist bir çizgide devam ettikleri görevlerinde , 40. yıllarını tamamlayan canım annem Dr. Neriman ÖZEMİR ve canım babam Dr. Şerafettin ÖZEMİR'e ,

Hayatımda olduğu ilk günden bu güne dek, beni her daim destekleyen, bana huzur veren, yol arkadaşım, sevgili eşim Opr. Dr. Şükrü Hakan METİN' e

Sonsuz teşekkürlerle...

Dr. Elif ÖZEMİR METİN

KONYA 2022

KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CK	: Kreatin Kinaz
CO-RADS	: COVID-19 Reporting and Data System
COVID-19	: Yeni Koronavirüs Hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FiO ₂	: İnspire Edilen Oksijen Fraksiyonu
GA	: Güven Aralığı
GFR	: Glomerular Filtrasyon Hızı
INR	: International Normalized Ratio
IVIG	: İntravenöz İmmunoglobulin

KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome
NLR	: Neutrophil Lymphocyte Ratio
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç
OR	: Odds Ratio
PaO ₂	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PLR	: Platelet Lymphocyte Ratio
PSI	: Pneumonia Severity Index
PT	: Protrombin Zamanı
R0	: Bulaştırma Katsayısı
RT-PCR	: Gerçek Zamanlı Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SaO ₂	: Arterial Oksijen Saturasyonu
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SVO	: Serbrovasküler Olay
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. COVID-19 klinik tabloları.....	20
Tablo 2. Hastanede izlenen COVID-19 hastalarında yaygın olarak kullanılan laboratuvar testleri.....	22
Tablo 3. COVID-19 Pnömonisinde COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi.	27
Tablo 4. Pnömoni Ciddiyet İndeksi	35
Tablo 5. COVID-GRAM skorlaması	37
Tablo 6. 4C Mortalite Skoru	38
Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri	48
Tablo 8. Hastaların komorbid hastalıkları ve sağlık sorunları	49
Tablo 9. Hastaların sürekli kullandıkları ilaçlar.....	50
Tablo 10. Hastaların acil servise başvuru semptomları ve bulguları	51
Tablo 11. Hastaların acil servise başvuru anındaki vital bulguları	51
Tablo 12. Hastaların toraks BT değerlendirme sonuçları	52
Tablo 13. Hastaların laboratuvar sonuçları	53
Tablo 14. Hastaların yatış durumları.....	55
Tablo 15. Hastalara uygulanan tedavi.....	55
Tablo 16. Hastalarda gelişen komplikasyonlar	56
Tablo 17. Hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite durumları.....	57
Tablo 18. Hastaların acil servise başvuruları sırasında atipik semptom gösterme durumlarına göre yatışdurumu, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite durumları	58
Tablo 19. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıklarına göre mekanik ventilasyon ihtiyacı	60
Tablo 20. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların acil servisteki vital bulgularına göre mekanik ventilasyon ihtiyacı	62
Tablo 21. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların BT özellikleri, yatış durumu, tedavileri ve komplikasyon gelişme durumlarına göre mekanik ventilasyon ihtiyacı.....	63

Tablo 22. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıklarına göre mortalite durumu	67
Tablo 23. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların acil servisteki vital bulgularına göre mortalite durumları	68
Tablo 24. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların BT özellikleri, yatış durumu, tedavileri ve komplikasyon gelişme durumlarına göre mortalite durumu...	69



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. SARS-CoV-2 için PCR pozitif bir hastada bilateral buzlu cam alanları görünümü	25
Şekil 2. SARS-CoV-2 için RT-PCR pozitif bir hastada bilateral multilobar buzlu cam alanları görünümü	25
Şekil 3. SARS-CoV-2 için RTPCR pozitif bir hastada unilateral multilobar fokal konsolidasyon alanları görünümü	26
Şekil 4. SARS-CoV-2 için RT-PCR pozitif bir hastada bilateral periferel yamalı infiltrasyon alanları görünümü	26
Şekil 5. COVID-GRAM Online Hesaplama Programı	36
Şekil 6. Acil servise başvuru anında atipik semptom gösterme durumuna göre hastaların sağkalımının karşılaştırılması	59

ÖZET

Amaç. Bu çalışmanın amacı, Acil Servise başvuran 65 yaş üstü COVID-19 vakalarının ilk başvuruındaki tipik olan ateş, öksürük, solunum sıkıntısı gibi semptomların görülme sıklığı ile birlikte tipik olmayan ancak sık rastlanan, göğüs ağrısı, ekstremiteler güç kaybı, bilinç değişikliği gibi semptomların sıklığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem. Tek merkezli, hastane tabanlı ve retrospektif kohort tasarımına sahip bu araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisine çeşitli semptomlar ile başvurmuş ve Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberinde yer alan vaka yönetim algoritmasına göre COVID-19 tanısı almış, 65 yaş ve üzeri hastalar ile yürütülmüştür. Hastaların Acil Servise başvuru sırasındaki semptomların dağılımı ve sıklığı değerlendirilmiştir. Göğüs ağrısı, genel durum bozukluğu, ekstremiteler güç kaybı ve ekstrapiramidal bulgular gibi atipik semptomu olanlar ile olmayanlar hastaneye yatış, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca atipik semptomu olan ve olmayan grupların kendi içinde mekanik ventilasyon ve mortaliteye etki eden faktörler incelenmiştir.

Bulgular. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $77,7 \pm 8,1$ yıl, 127'si (%41,9) kadın, 176'sı ise (%58,1) erkektir. Hastaların acil servise başvuru sırasında en sık belirttiği tipik semptom öksürük (%62,7), en sık belirttiği atipik semptom genel durum bozukluğudur (%54). Hastaların %61,4'ünde BT'de tipik COVID-19 görüntüsü saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların %51,8'i yatarak tedavi görmüştür ve yatış süresi ortalaması $6,4 \pm 11,0$ gündür. Çalışmaya alınan hastaların 42'sinde (%13,9) izlem sırasında tromboembolik olay gelişirken, 244'ünde (%80,5) sitokin fırtınası gelişmiştir. Atipik semptomu olanlar olmayanlara göre 2 kat daha fazla yatarak tedavi edilmiştir. Atipik semptomu olanlarda olmayanlara göre daha fazla mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Ayrıca atipik semptomu olanlar olmayanlara göre yaklaşık 100 kat daha fazla ex olmaktadır. Ortalama sağkalım süresi atipik semptom göstermeyen hastalarda 83,2 gün ve atipik semptom gösteren hastalarda ise 9,2 gün

olarak saptanmıştır. Atipik semptom göstermeyenlerde SaO₂ artışı MV ihtiyacı açısından koruyucu olsa da, atipik semptomu olan grupta bu koruyucu özelliğini kaybetmektedir. Atipik semptom varlığında BT’de COVID-19 görünümü, yatarak tedavi olma durumu, tedavide antikoagülan kullanımı ve steroid tedavisinin mekanik ventilasyon ihtiyacı üzerindeki etkisi kaybolmaktadır. Hem atipik göstermeyen hem de gösteren grupta tromboembolik olay gelişenlerde ventilasyon ihtiyacı daha fazladır. Atipik semptomu olan grupta yatarak tedavi görenlerde, antikoagülan tedavi görenlerde ve steroid tedavisi görenlerde mortalite 7 kat daha fazladır.

Sonuç. COVID-19 saptanan, 65 yaş ve üzeri yaşlı hastaların atipik semptomlar ile Acil Servise başvurması durumunda Acil Servis çalışanlarının daha yakın izlem ve risk değerlendirmesi ile olası morbidite ve mortalite risklerinin minimize edilebileceği söylenebilir. Bu nedenle, Acil Servis hekimleri ve konsültan hekimlerin bu tür hastaların daha fazla yatış ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olacağını göz önüne alarak tedavi planlamalarını yapmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler. COVID-19, Yaşlı, Semptom, Mekanik Ventilasyon, Mortalite.

ABSTRACT

Aim. This study aims to determine the frequency of typical symptoms such as fever, cough, respiratory distress, as well as the frequency of atypical symptoms such as chest pain, loss of limb strength, and change in consciousness, in the first admission of COVID-19 cases aged 65 years and over to the Emergency Department.

Material and Methods. This study, which has a single-center, hospital-based and retrospective cohort design, was conducted with patients aged 65 and over who applied to the Emergency Service of Health Sciences University Konya Training and Research Hospital with various symptoms and was diagnosed with COVID-19 according to the case management algorithm in the COVID-19 Guidelines of the Ministry of Health. The distribution and frequency of symptoms on the admission to the emergency department were evaluated. Patients with and without atypical symptoms such as chest pain, general condition impairment, loss of limb strength and extrapyramidal findings were compared in terms of hospitalization, need for mechanical ventilation, and in-hospital mortality. In addition, the factors which may affect mechanical ventilation and in-hospital mortality were examined within the groups with and without atypical symptoms.

Results. The mean age of the patients included in the study was 77.7 ± 8.1 years, 127 (41.9%) women and 176 (58.1%) men. The most common typical symptom reported by the patients during admission to the emergency department was cough (62.7%), and the most common atypical symptom was altered general condition (54%). A typical COVID-19 image was detected on CT in 61.4% of the patients. 51.8% of the patients included in the study was hospitalized and the average length of stay was 6.4 ± 11.0 days. Thromboembolic event developed in 42 (13.9%) of the patients included in the study, while cytokine storm developed in 244 (80.5%) patients. Patients with atypical symptoms were hospitalized, which was statistically significantly two 2 times more often than those without. Those with atypical symptoms required statistically significantly more mechanical ventilation than those without. In addition, those with atypical symptoms are statistically significantly about 100 times

more likely to die. The mean survival time was 83.2 days in patients without atypical symptoms and 9.2 days in patients with atypical symptoms. Although the increase in SaO₂ is protective in terms of MV requirement in those without atypical symptoms, it loses this protective feature in the group with atypical symptoms. In the presence of atypical symptoms, the effects of the appearance of COVID-19 on CT, inpatient treatment, the use of anticoagulants in the treatment and steroid therapy on the need for mechanical ventilation disappeared. The need for ventilation was higher in those who develop thromboembolic events in both the non-atypical and the presenting groups. The in-hospital mortality rate was 7 times higher in the patients who received anticoagulant treatment and/or steroid treatment, and in hospitalized patients.

Conclusions. The possible morbidity and mortality risks in elderly COVID-19 patients with atypical symptoms can be minimized by closer follow-up and risk assessment of emergency service staffs. Therefore, emergency room physicians and consultant physicians should plan their treatment considering that such patients will need more hospitalization and mechanical ventilation.

Keywords. COVID-19, Elderly, Symptom, Mechanical Ventilation, Mortality.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
İÇİNDEKİLER	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	13
GENEL BİLGİLER	15
COVID-19 ENFEKSİYONU	15
COVID-19 ENFEKSİYONU HASTA YÖNETİMİ.....	30
65 YAŞ VE ÜZERİNDE COVID-19 ENFEKSİYONU	39
GEREÇ VE YÖNTEM	43
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ, YERİ VE ZAMANI.....	43
ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ VE HASTALARIN SEÇİMİ	43
ARAŞTIRMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA FORMU VE ÇALIŞMANIN DEĞİŞKENLERİ	44
ETİK KONULAR VE İZİNLER.....	46
İSTATİSTİK ANALİZLER	46
BULGULAR.....	48
HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	48
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	49
HASTALARIN ATİPİK SEMPTOM GÖSTERME DURUMLARINA GÖRE YATIŞ DURUMU, MEKANİK VENTİLASYON İHTİYACI VE MORTALİTE	

DURUMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	57
ATİPİK SEMPTOM GÖSTEREN VE GÖSTERMEYEN HASTALARDA MEKANİK VENTİLASYON İHTİYACI OLUŞMASINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER	60
ATİPİK SEMPTOM GÖSTEREN VE GÖSTERMEYEN HASTALARDA MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER	66
TARTIŞMA	72
ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	80
SONUÇLAR	81
KAYNAKÇA	83

GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılı Aralık ayında Çin Hubei bölgesinde yer alan Wuhan şehrinde etkeni bilinmeyen pnömoni vakaları rapor edilmesini takiben 7 Ocak 2020’de bu hastalarda yeni bir koronavirüsün izole edildiği Çinli bilim adamları tarafında rapor edilmiştir. İzole edilen yeni koronavirüs suşu SARS-CoV-2 olarak tanımlanmış ve neden olduğu pnömoni tablosu Şubat 2020’de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir [1, 2].

DSÖ Ocak 2020 tarihinde COVID-19 salgını uluslararası halk sağlığı acil durumu olarak ilan etmiş, 11 Mart 2020 tarihinde Çin dışında dünyanın birçok ülkesinde görülmesi nedeni ile COVID-19’ u küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır [3].

COVID-19 pandemisi ilk vakalarının deniz ürünleri ile birlikte vahşi hayvanlarında satıldığı büyük market teması olması nedeni ile zoonotik geçişten şüphe edilmiş, sonrasında ise enfeksiyonun kişiden kişiye solunum yolu ile kolaylıkla bulaşabildiği gösterilmiştir [4].

COVID-19 enfeksiyonunun klinik seyri oldukça değişkenlik göstermektedir. Enfekte olan kişiler tamamen asemptomatik olabileceği gibi, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularından, solunum yetmezliği ile seyreden pnömoni tablosuna kadar klinik değişkenlik göstermekte hatta ölüm ile sonuçlanabilmektedir [5-7].

COVID-19 özellikle ileri yaşta ve kronik hastalıkları olan kişilerde ağır seyretmekte ve ölüme neden olabilmektedir. Total vaka mortalite hızı %2,3 olarak bildirilmiş, vaka mortalite hızının 70-79 yaş arasında %8,0 ve 80 yaş ve üzerinde %14’e ulaştığı bir çalışmada rapor edilmiştir [8]. Diyabetes Mellitus (DM), hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek hastalığı, hematolojik kanserler, immünsüpresif tedaviler ve obezite gibi alt hastalıkları olan kişilerde COVID-19 enfeksiyonu ağır seyredebilmekte ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir [9-11].

İleri yaş ve kronik hastalık varlığı risk faktörleri dışında COVID-19

hastalığının ağır seyri, yoğun bakım yatış gerekliliği ve ölüm ilişkili risk faktörleri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır [10]. D-dimer yüksekliği, yüksek Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru, sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığı, yüksek IL-6 düzeyi ve lenfopeni varlığı ağır hastalık tablosu veya ölüm ile ilişkili risk faktörleri olarak bildirilen bazı parametreleri oluşturmaktadır [4, 9, 10].

Yapılan çalışmalar; ileri yaştaki kişilerin COVID-19 enfeksiyonuna daha duyarlı olduğunu ve tüm yaş gurupları ile karşılaştırıldığında hastalığın daha ağır seyrettiğini göstermektedir [12]. Ateş, öksürük, dispne ve miyalji gibi genel popülasyonda en sık görülen belirtilerin, ileri yaştaki kişilerde de en sık görülen belirtiler olduğu rapor edilmektedir [5, 13, 14]. Bununla birlikte ileri yaştaki kişiler COVID-19'un neden olduğu akut böbrek yetmezliği, akut solunum sendromu, akut kardiyak hasar ve karaciğer hasarı tabloları ile başvurabilmektedir [14]. Genel popülasyonda en sık akciğer tomografi bulgusu multiple buzlu cam alanları iken ileri yaştaki hastalarda bilateral retiküler opasiteler daha sık olarak rapor edilmektedir [14].

Tüm bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasının amacı, Acil Servise başvuran 65 yaş üstü Covid-19 vakalarının ilk başvurudaki tipik olan ateş, öksürük, solunum sıkıntısı gibi semptomların görülme sıklığı ile birlikte tipik olmayan ancak sık rastlanan; göğüs ağrısı, ekstremitte güç kaybı, bilinç değişikliği gibi semptomların sıklığını belirlemektir. Bu şekilde COVID-19 hastalarının değerlendirilmesinde acil serviste çalışan hekimlerin hastaların klinik değerlendirmelerine ve tedavi süreçlerine katkı sunulması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

COVID-19 ENFEKSİYONU

Tarihçe

Koronavirüsler tüm yaş gruplarında üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan etkenler arasındadır. İnsandan insana kolaylıkla bulaşabilen bu virüslerin çeşitli alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) çoğunlukla soğuk algınlığı semptomlarına neden olmakta ve kendi kendini sınırlayan klinik tablolar şeklinde görülmektedir. İfade edilen bu alt tipler genel bir tanımlama ile insan koronavirüsleri olarak tanımlanmaktadır [15].

İnsanlarda tanımlanan koronavirüs alt tipleri dışında hayvanlarda görülen çeşitli koronavirüsler alt tipleri bulunmaktadır. Hayvanlarda bulunun koronavirüs alt tiplerinin hayvanlardan insanlara geçiş özelliği göstererek insanlarda ağır hastalık tablolarına neden olabildiği bilinmektedir [16, 17]. 2003 ile 2004 yılları arasında görülen SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome; Ağır Akut solunum Yetmezliği Sendromu) etkeni SARS CoV-1'in misk kedilerinden, 2012 ve sonrasında görülen MERS (Middle East Respiratory Syndrome; Orta Doğu Solunum yetmezliği sendromu) etkeni MERS CoV'un tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı gösterilmiştir [15, 18].

26 Aralık 2019 da Wuhan hastanesine 41 yaşında erkek hasta 1 haftadır devam eden ateş, öksürük, ağrı, nefes darlığı ve halsizlik şikâyetleri ile başvurmuştur. Wuhan Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi yaptıkları epidemiyolojik incelemede hastanın canlı hayvan satışının yapıldığı bir deniz ürünleri marketinde çalıştığını tespit etmiştir. Bu markette deniz ürünleri dışında diğer vahşi hayvanlarında satışının yapıldığı belirlenmiştir. 3 Ocak 2020 tarihine kadar Çin Hubei bölgesinde yer alan Wuhan şehrinde toplam 44 hastada etiyolojisi belirlenememiş pnömoni klinik tablosunun görüldüğü rapor edilmiştir [18, 19]. 7 Ocak 2020'de bu hastalarda yeni bir koronavirüsün izole edildiği Çinli bilim adamları tarafında rapor edilmiştir. İzole

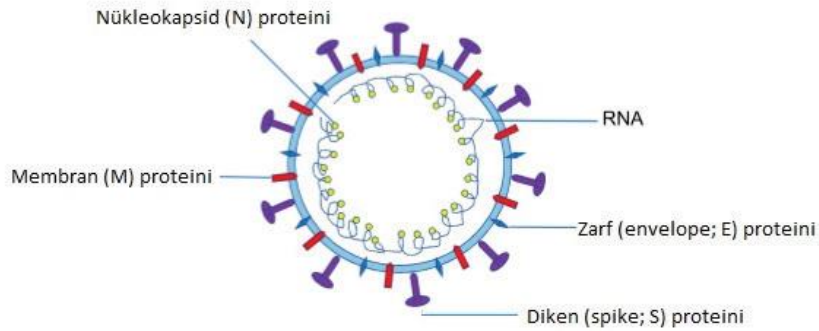
edilen yeni koronavirüs SARS-CoV-2 olarak tanımlanmış ve neden olduğu pnömoni tablosu Şubat 2020’de DSÖ tarafından COVID-19 olarak isimlendirilmiştir [1, 2].

DSÖ Ocak 2020 tarihinde COVID-19 salgınına uluslararası halk sağlığı acil durumu olarak ilan etmiş, 11 Mart 2020 tarihinde Çin dışında dünyanın birçok ülkesinde görülmesi nedeni ile COVID-19’ u küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır [3].

Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar Sağlık Bakanlığı öncülüğünde Ocak 2020 tarihi ile başlatılmış, hastalığın yayılımının ve kontrolünün sağlanması çalışmaları organize edilmiştir. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 de görülmüştür [20].

Tanım ve Epidemiyoloji

Koronavirüsler tek zincirli zarflı RNA virüsleridir ve yüzeylerinde çubuksu uzantılar yer almaktadır. Bu virüslere yüzeylerinde bulunan uzantılara latince ‘corona’ yani ‘taç’ denilmesi nedeni ile koronavirüs (taçlı virüs) şeklinde isimlendirilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Koronavirüslerin Şematize Edilmiş Yapısı

COVID-19 nedeni olan virüs SARS ve MERS etkenleri olan SARS-CoV ve MERS-CoV ile aynı alt grup içerisinde (Betacoronavirus cinsi içindeki Sarbecovirus

altcinsi altında) yer almaktadır. COVID-19 etkeni olan koronavirüs SARS-CoV-2 olarak isimlendirilerek taksonomik sınıflamadaki yerini almıştır [19].

Çin Hubei bölgesinde yer alan Wuhan şehrinde ilk olarak Aralık 2019' da etiyolojisi belirlenememiş pnömoni vakaları rapor edilmiştir. Özellikle vakaların deniz ürünleri ile birlikte diğer vahşi hayvanlarında satıldığı hayvan marketleri çalışanlarında kümelenme şeklinde olduğu bildirilmiştir. Daha sonrasında bu marketler ile teması olamayan kişilerde de hastalık belirtilerin görüldüğü belirtilmiştir [20].

İlk importe vaka Tayland'da yaşayan Çinli bir kadın olarak bildirilmiştir. Daha sonraki günlerde importe vaka bildirimleri yapılan ülke sayısı hızla artmış ve Şubat ayından itibaren yerel bulaşın yaygın şekilde görüldüğü rapor edilmeye başlanmıştır. Mart 2020 itibarı ile dünyadaki hemen hemen tüm ülkelerden vaka bildirimleri yapılmaya başlanmıştır [20].

COVID-19 pandemisi ilk vakalarının deniz ürünleri ile birlikte vahşi hayvanlarında satıldığı büyük market teması olması nedeni ile zoonotik geçişten şüphe edilmiş, sonrasında ise enfeksiyonun kişiden kişiye solunum yolu ile kolaylıkla bulaşabildiği gösterilmiştir [4]. DSÖ 11 Mart 2020 tarihinde küresel düzeyde vaka sayılarını göz önüne alınarak COVID-19'u küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır [3].

Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de İstanbul'dan bildirilmiştir. Sonrasında diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de vaka sayılarında ciddi artışlar görülmüştür. Ülkemiz COVID-19 vaka sayıları, vaka dağılımları, hastane yatış oranları ve mortalite oranları gibi güncel veriler Sağlık Bakanlığının <https://covid19.saglik.gov.tr> web adresinde yer almaktadır [20].

COVID-19 etkeni SARS-CoV-2'nin zoonotik bir kaynaktan orijin aldığı düşünülmekle birlikte yapılan çalışmalar henüz rezervuar olarak yer aldığı hayvanı gösterememiştir ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir [19].

Bulaş Yolu

COVID-19 diğer üst solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi öncelikle damlacık yolu ile kişiden kişiye bulaşmaktadır. Asemptomatik olan veya hasta olan kişilerin konuşma, öksürme veya hapşırması ile ortaya saçtıkları damlacıklar, bu kişilere 1 metre veya daha yakın bulunan duyarlı kişilerin ağız veya burun mukozasına ulaşmakta hastalık yayılmaktadır. Ayrıca ortaya saçılan damlacıklara eller ile temas edilmesi ve sonrasında ellerin ağız veya burun mukozasına götürmesi ile de hastalık bulaşabilmektedir [15].

COVID-19 hastalığının bulaş süresi diğer üst solunum yolu enfeksiyon etkenlerinde olduğu gibi belirtilerin başlaması öncesinde başladığı ve kişilerin semptomatik olduğu süre boyunca devam ettiği öngörülmektedir. Semptomların başlamasından 24-48 saat öncesinde bulaştırıcılığın başladığı, hafif/orta vakalarda 7-12 gün kadar devam ettiği, ağır vakalarda ise 2 hafta veya daha uzun sürebildiği bildirilmektedir [21]. Bulaş sonrası hastalığın ortaya çıkış süresi ortalama 5 gün olarak bildirilmekte bu sürenin 10-14 güne kadar uzayabileceği rapor edilmektedir [22, 23].

Asemptomatik veya hafif vakalarda kişilerde viral temizlenmenin daha kısa sürede gerçekleştiği ve virüs yükünün daha düşük olması nedeni ile bu kişilerin daha az bulaştırıcı oldukları düşünülmektedir. Diğer yandan yapılan çalışmalarda hastalığı ağır geçirenlerde virüs yükünün yüksek olduğu ve viral temizlenmenin daha uzun sürdüğü bildirilmektedir. Bu nedenle hastalığı ağır geçirenlerin bulaştırma potansiyellerinin daha yüksek olabileceği kabul edilmektedir [24].

R₀; Hastalığın Bulaştırma Katsayısı (Basic reproduction number: R₀) olarak tanımlanmaktadır. R₀; duyarlı olan bir popülasyonda, virüs ile enfekte olan bir kişiden bulaştırıcı olduğu dönem boyunca kaç farklı kişiye virüsü bulaştırabileceğini belirleyen bir değerdir. Bu değer eğer 1'in üzerinde ise enfekte olan kişi birden fazla yeni enfeksiyona neden olabileceği anlamına gelmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda COVID-19 için R₀ değeri 2,2- 6,56 arasında değiştiği bildirilmekte, etkenin mutasyonlar ile farklılaştığı alt türlerde farklı değerler rapor edilmektedir [22, 25, 26].

Tanı Yöntemleri

SARS-CoV-2 öncelikle üst solunum yolu mukoza epitelinde çoğalmaktadır. Ayrıca alt solunum yolu mukozası ve gastrointestinal sistem mukozasında da replikasyon özelliği gösterdiği ve oldukça düşük düzeyde viremi yaptığı belirlenmiştir. Enfekte olan hastaların büyük bir kısmı asemptomatik veya hafif düzeyde üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri göstermektedir [24].

COVID-19 tanısı yaygın olarak gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi bir moleküler test ile virus RNA'sının hastada gösterilmesi ile yapılmaktadır. Tanı için yaygın olarak hastaların üst solunum yollarında alınan sürüntü örnekleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan örnek nazofarengeal sürüntü örneğidir [24].

Ayrıca tanı için serolojik testlerden yararlanılabileceği bildirilmektedir. COVID-19'u belirtisiz olarak (asemptomatik) veya klinik belirti ve bulgular ile geçiren (septomatik) kişilerde bir süre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) oluşmaktadır. Bu nedenle serolojik testlerin hastalığın erken döneminde negatif olabileceği ve erken hastalık negatif saptanabileceği unutulmamalıdır. Yapılan çalışmalara serolojik testler ile tespit edilebilecek antikor cevabının (IgM) 6-7 günden sonra saptanabilir olması ile birlikte genellikle bu süre belirtilerin başlamasından 10 gün sonra gerçekleşmektedir [24].

Klinik Bulgular

COVID-19 inkübasyon süresi 2-14 gün arasında değişmekte ve ortalama 4 ile 7 gün arasında belirtiler ortaya çıkmaktadır. Aseptomatik enfeksiyon oranı kesin olarak bilinmemekle birlikte ileri yaşta olmayan veya eşlik eden hastalığı olmayan kişilerde hastalık büyük oranda aseptomatik veya hafif enfeksiyon bulguları ile seyretmektedir [24].

Hafif vakalarda klinik bulgular üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularıdır. Düşük dereceli ateş, nazal konjesyon, boğaz ağrısı, kuru öksürük, yorgunluk ve kas ağrısı en sık görülen belirtilerdir. Bu belirtilere ilave olarak koku ve tat kaybı, bulantı,

ishal ve cilt döküntüleri daha nadir olarak görülmektedir. Hafif vakalarda hastalık kendi kendini çoğunlukla sınırlar iken nadiren ağır klinik tablolara ilerleyebildiği rapor edilmiştir [27].

Orta ağır vakalarda şiddeti değişen karakterde alt solunum yolu enfeksiyonu ve bulguları görülmektedir. Hastalığın şiddeti ile değişen ölçülerde solunum yetmezliği ve hipoksi belirtileri bu hastalarda saptanmaktadır. Hızla gelişen ARDS, septik şok, metabolik asidoz koagülasyon bozukluğu, böbrek ve kardiyak hasara kritik hastalarda en sık saptanan klinik tablolardır [27]. Tablo 1’de COVID-19 klinik tabloları özetlenmektedir.

Tablo 1. COVID-19 Klinik Tabloları [28].

Hafif	Klinik bulgular hafif, radyolojik olarak pnömoni bulguları yok
Orta	Ateş ve solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulguları mevcut. Radyolojik olarak pnömoni bulguları mevcut
Ağır	Aşağıdaki parametrelerden en az biri varlığı • Nefes darlığı (solunum sayısı $\geq 30/\text{dak}$) • Dinlenme durumunda Oksijen saturasyonu $\leq \%93$ • $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ • 24-48 saat içinde akciğer görüntülemesinde %50’nin üzerinde progresyon gözlenmesi
Kritik	Aşağıdaki parametrelerden en az birinin bulunması • Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği • Septik şok • Çoklu organ yetmezliği tablosu

Hastalar ortalama 4. günde hastaneye başvurmaktadır ve yine ortalama 5. günde hafif respiratuar distres semptomları başlamaktadır. Genellikle hastane yatışı semptomların başlamasında 7 gün sonra görülmektedir ve bu süre 4 ile 14 gün arasında değişmektedir. 8. Gün ve sonrasında ağır solunum yetmezliği gelişmekte ve ortalama hastalar 10.5. günde solunum desteği gereksinimine ihtiyaç duymaktadır [29].

COVID-19 önceki koronavirüs etkenleri olan SARS ve MERS ile karşılaştırıldığında oldukça düşük mortalite oranlarına sahip olduğu bildirilmektedir. SARS ve MERS enfeksiyonlarının mortalite oranları sırası ile % 9.6 ve 34.4 olarak bildirilirken COVID-19 da bu oran çeşitli çalışmalarda % 2.3 ile % 2.6 arasında bildirilmektedir [8, 30, 31].

Bununla birlikte COVID-19 mortalite oranları yapılan çalışmalarda dünyanın farklı bölgelerinde, farklı yaş gruplarında ve altta yatan kronik hastalıklar varlığında değişkenlik göstermektedir. Ayrıca mortalite oranlarında erken tanı, erken tedavi ve sağlık hizmet sunumuna erken dönemde başvurma önem arz etmektedir [8].

COVID-19 enfeksiyonunda ölen hastaların çoğu orta ve ileri yaşta bulunan ve eşlik eden kronik hastalık öyküsü olan hastalardır. Herhangi bir komorbid hastalık öyküsü olmayanlarda mortalite oranı %0.9 olarak bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada 60 yaş ve üzerindeki hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmada 80 yaş üzerinde ve komorbid hastalığı olanlarda mortalite %14,8, kardiyovasküler hastalığı olanlarda %10.5, diyabeti olanlarda %7,3, kronik akciğer hastalığı olanlarda % 6.3 hipertansiyonu olanlarda %6,0 ve kanser tanısı olanlarda %5,6 olarak rapor edilmişti [8]. Klinik durumu kritik olarak kabul edilen hastalarda ise mortalitenin %50'ye ulaşabildiği rapor edilmektedir [24].

Hafif semptomatik vakalarında ortalama 2 hafta içerisinde hastalarda iyileşme bulguları gözlenirken ağır vakalarda bu süre 6 haftaya kadar uzayabilmektedir. Semptomların başlamasından ölümün görülmesine kadar geçen süre ise 2-8 hafta olarak rapor edilmektedir [21, 27].

Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

COVID-19 hastalığında laboratuvar bulguları hasta gruplarında farklılık göstermektedir. Hastalık tanısında özellikle hematolojik, immünolojik ve biyokimyasal testlerden yararlanılmaktadır.

COVID-19 değerlendirmesinde kullanılan laboratuvar testleri Tablo 2’de özetlenmiştir [24].

Tablo 2. Hastanede İzlenen COVID-19 Hastalarında Yaygın Olarak Kullanılan Laboratuvar Testleri

Test	Değişiklikler ve yorumlar
Hematolojik parametreler	
Tam kan sayımı	Hemoglobin (genellikle normal, ağır vakalarda düşük) Beyaz küre (normal, vakaların %29’unda azalma, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) vakalarında yüksek Lenfopeni (çoğu vaka, ağır vakalarda < 800/mL) Trombosit (normal, artmış veya ağır vakalarda hafif düşük)
CD4 ve CD8	Azalma
PT ve PTT	Normal, ağır vakalarda hafif uzama
Fibrinojen	Artma
D-dimer	Artma, ağır vakalarda > 1000 ng/ml
İnflamayar belirteçler	
CRP	Artma
ESR	Normal, artma
Ferritin	Artma, ağır vakalarda > 500 ncg/ml
Prokalsitonin	Normal, ağır vakalarda ve sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığında artma

Biyokimyasal testler	
Glukoz	Artma
BUN ve kreatin	Artma
Eletrolitler	Hiponatremi, hipokalemi
Albumin	Azalma
ALT ve AST	Artma
LDH	Artma
Troponin	Artma

Lenfopeni en sık tespit edilen hematolojik parametrelerden biridir. Özellikle hastalığın progresyon gösterdiği ve ölümün görüldüğü vakalarda en sık saptanan bulgudur [21, 24].

Trombositopeni sık görülmemekle birlikte özellikle hastalığın progresyon gösterdiği ve ölümün görüldüğü vakalarda düşük saptanmaktadır. Bu nedenle ciddi trombositopeni mortalite ilişkili risk faktörü olarak değerlendirilmektedir [21, 24].

Koagülasyon parametreleri özellikle dissemine intravasküler koagülasyon gibi komplikasyonların varlığını tespit etmede değerli bir parametre olarak kabul edilmektedir [21, 24].

Yüksek D-dimer seviyeleri özellikle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatan hastalarda yüksek saptanmaktadır ve ARDS, sepsis, sitokin fırtınası ve organ yetmezlikleri gelişimi ilişkili risk faktörü olarak değerlendirilmektedir [21, 24].

Troponin birçok inflamatuvar durumda artış göstermektedir ve trombüs ve miyokardiyal infarktüs ile ilişkilendirilmektedir. Hem virüsler hem de neden olduğu inflamasyon miyokardiyal hasar yapabilmektedir. COVID-19 seyrinde özellikle kritik hastalarda ve ölümün görüldüğü hastalarda troponin değeri yüksek saptanmaktadır [10, 21].

C-reaktif protein (CRP) değeri birçok COVID-19 hastasında artış göstermekte ve ağır vakalarda daha yüksek artış oranları rapor edilmektedir. Yapılan bir çalışmada yaşayan hastalarda CRP değeri 40 mg/dl olarak saptanırken ölen hastalarda 125 mg/dl olarak saptanmıştır [28, 32].

Ferritin makrofaj ve hepatosit aktivasyonunun bir sonucu olarak COVID-19 vakalarında artış göstermektedir. Diğer viral enfeksiyonlardan farklı olarak COVID-19'un neden olduğu sitokin fırtınası varlığında ferritin değerlerinde belirgin artış saptanmaktadır. Bu nedenle sepsis belirtici olarak bu hastalıkta kullanılmaktadır [24].

Prokalsitonin seviyesi genellikle COVID-19 erken dönemde normal olarak rapor edilmektedir. Bununla birlikte özellikle YBÜ'ne yatışı gereken hastalarda yüksek saptanmakta, bu durum hastalığın kötü prognozu ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığı göstergesi olarak kullanılabileceği yönünde çalışmalarda bulunmaktadır [24, 33].

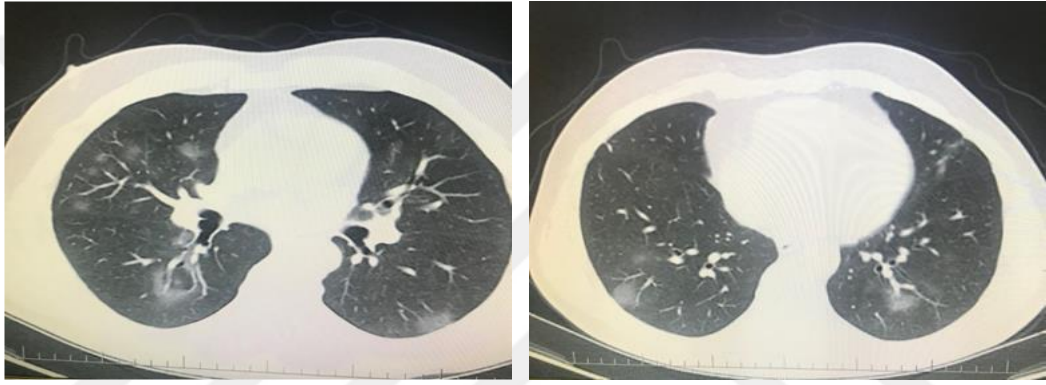
Ağır vakalarda ve YBÜ'de takip edilmesi gereken vakalarda Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Laktat Dehidrogenaz (LDH) değerlerinde yükselme sıklıkla gözlemlenmektedir. Bu parametrelerin çeşitli çalışmalarda hastalık progresyonunu göstermede kullanılabileceği ifade edilmektedir [33].

COVID-19 böbrek hücrelerine zarar verebilmektedir. Yapılan çalışmalar da ile BUN ve kreatinin değerlerinde yükselme ile birlikte glomerular filtrasyon hızında (GFR) azalma tespit edilmiştir [34].

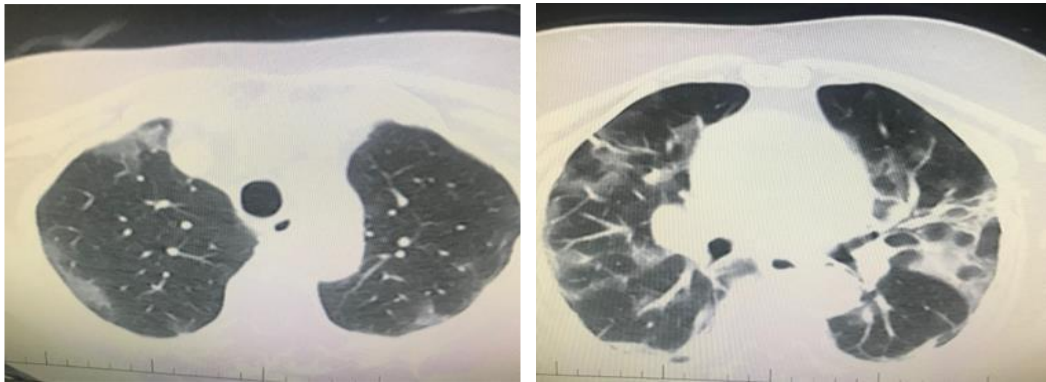
COVID-19 seyrinde laboratuvar testlerinden risk değerlendirmesi yapmak, hastalığın takip sürecini ve tedavi kararını vermek için yararlanılmaktadır. COVID-19 pnömoni tablosu tanısı ve takibinde radyolojik yöntemlerden yararlanılmaktadır. PA akciğer grafisinin tanısal değeri oldukça sınırlıdır. Bu kapsamda hastaların erken tanısında kontrast madde verilmeden çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) oldukça yararlıdır [35, 36].

BT'de COVID-19 pnömonisi klasik bulgusu/bulguları bilateral, periferik yerleşimli buzlu cam alanları, konsolidasyon veya her ikisinin birlikte varlığıdır. Bao ve ark.'nın yapmış olduğu COVID-19 pnömoni vakaları en sık görülen BT bulguları

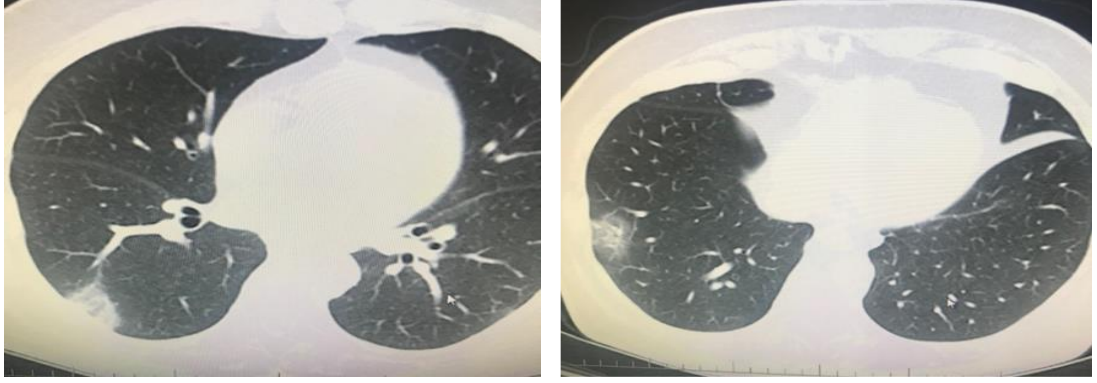
meta analizinde; 2738 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, tipik BT bulguları; en sık bilateral buzlu cam alanları (%83,31) en sık saptanan bulgu olarak rapor edilmiştir. Diğer en sık saptanan bulgular; konsolidasyonun eşlik ettiği buzlu cam görünümü (%58,42), plevral kalınlaşma (%52,46), interlobüler septal kalınlaşma (%48,46) hava bronkogramları (%46,46), “kaldırım taşı görünümü” (%14,81), plevral efüzyon (%5,88), bronşektazi (%5,42), perikardiyal efüzyon (%4,55) ve lenfadenopati (%3,38) şeklinde belirtilmiştir [37]. Aşağıda yer alan Şekil 1-4’de COVID-19 pnömonisinde en sık görülen bulguları gösteren BT görüntüleri sunulmuştur [38].



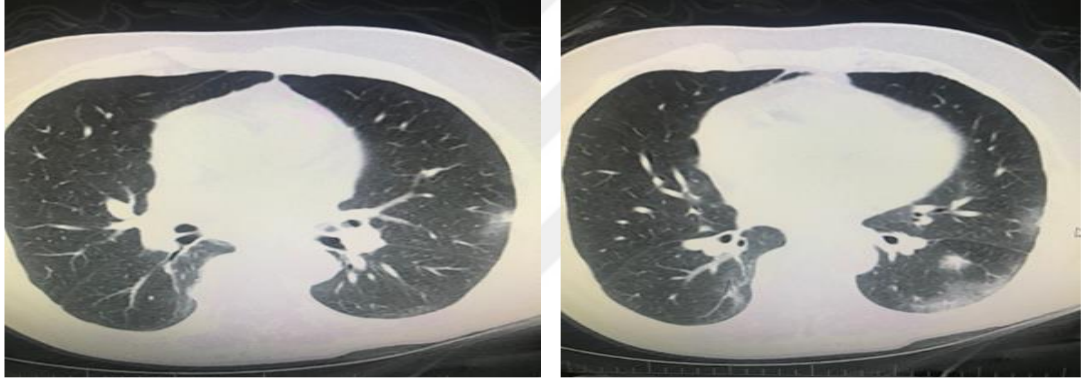
Şekil 1. SARS-CoV-2 için PCR pozitif bir hastada bilateral buzlu cam alanları görünümü [38].



Şekil 2. SARS-CoV-2 için RT-PCR pozitif bir hastada bilateral multilobar buzlu cam alanları görünümü [38].



Şekil 3. SARS-CoV-2 için RTPCR pozitif bir hastada unilateral multilobar fokal konsolidasyon alanları görünümü [38].



Şekil 4. SARS-CoV-2 için RT-PCR pozitif bir hastada bilateral periferik yamalı infiltrasyon alanları görünümü [38].

COVID-19 pnömonisi görüntüleme bulgularının sınıflandırılmasını standardize edebilmek için COVID-19 raporlama ve veri sistemi (CO-RADS) sınıflamasını oluşturulmuştur [39]. Bu sınıflama kapsamında hastaların BT bulguları minimum 0 ile maksimum 6 arasında raporlanmaktadır; CO-RADS 0 değerlendirilmenin uygun olmadığı BT'yi, CO-RADS 6 ise COVID-19'da sık görülen bulguların saptandığı BT görüntüsü ile birlikte RT-PCR pozitif vakayı tanımlamaktadır. Şüpheli vakalar ise 1 ile 5 arasında sınıflandırılmıştır, CO-RADS 4 ve 5, yüksek ve çok yüksek COVID-19 bulguları varlığı olarak değerlendirilmekte,

CO RADS 3 şüpheli vakaları, CO RADS 1 ve 2 ise öncelikle BT bulgularının COVID-19 düşündürmediğini ifade etmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. COVID-19 Pnömonisinde COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi [39].

CO RADS	COVID-19 pnömonisi şüphesi düzeyi	Yorum
0	Yorumlanamaz	Teknik olarak yetersiz BT, değerlendirilmemeli
1	Çok düşük	Normal veya non-enfeksiyöz patoloji
2	Düşük	Öncelikle COVID-19 dışı enfeksiyöz tablolar
3	Şüpheli	COVID-19 ile birlikte diğer enfeksiyöz durumlar içinde uyumlu bulgular
4	Yüksek şüpheli	COVID-19 için uyumlu bulgular
5	Çok yüksek şüpheli	COVID-19 için tipik bulgular
6	Kanıtlanmış	RT-PCR ile doğrulanmış COVID-19 bulguları

Tedavi

Aralık 2019 tarihinde başlayan ve SARS-CoV-2'nin etken olduğu COVID-19 için çeşitli antiviral ajanlar tedavide kullanılmıştır. Bununla birlikte güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış, hastalığın tamamen kontrolünü sağlayan, YBÜ'sine yatışları ve mortaliteyi azaltan antiviral tedavi bulunmamakta ve araştırılmaya devam edilmektedir [40, 41].

Diğer birçok viral enfeksiyonda olduğu gibi antiviral tedavinin hastalığın erken döneminde kullanılması gerekmektedir. Yaygın görülen grip enfeksiyonundan elde ettiğimiz bilgiler ile birlikte önceki koronavirüs etkenlerinden (SARS ve MERS) elde ettiğimiz bilgiler tedavinin olabildiğince erken dönemde başlanması gerektiğini göstermektedir [40, 42].

COVID-19 enfekte kişilerin büyük bir bölümü semptomlarının şiddeti hafif olan, pnömoni bulgusu olmayan veya hafif pnömoni bulgusu olan kişilerdir. Bu hastalardan eşlik eden hastalığı olmayanlar ve 50 yaş ve altında olanlar, izolasyon önlemleri hakkında bilgilendirilerek ayaktan takip edilebilmektedir [40, 41].

Bu kapsamda dünyada ve ülkemizde çoğunluğu invitro olarak virüs replikasyonu üzerine etkili olduğu gösterilmiş favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçlar ile birlikte hidoksiklorokin salgının ilk ilerleyen dönemlerinde öncelikle kullanılan antiviral ajanlardır [40].

Hidoksiklorokin ve lopinavir/ritonavir salgın erken dönemlerinde dünyada ilk olarak kullanılan ajanlardır. Ancak randomize kontrollü çalışma sonuçları bu ilaçların COVID-19 tedavisinde yeterince etkili olamadığı göstermiştir ve kullanımları sonlandırılmıştır [40].

Remdesivir ve Favipiravir salgının ilerleyen dönemlerinde yine dünyada yaygın olarak kullanıma sunulmuş olan antiviral ajanlardır. Vaka sayısının az olduğu ilk çalışmalarda etkinliği ile ilgili yayınlar yer almakla birlikte geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalarda benzer şekilde etkinlikleri tartışılır hale gelmiştir [40].

Salgının ve küresel etkilerinin devam ettiği günümüzde COVID-19'a karşı etkili antiviral bulunması konusunda çok fazla sayıda klinik çalışma devam etmektedir [43]. Hastalığın tedavisi ve komplikasyonlarının azaltılması umuduyla birçok potansiyel ilaç araştırması sürdürülmektedir [44]. Güncel olarak Molnupiravir ve Paxlovid acil kullanım ya da koşullu kullanım için birçok ilaç otoritesi tarafından onay almıştır [45, 46].

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi yatış endikasyonu olan ve solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalarda tedaviye 6 mg/gün deksametazon (veya eşdeğer glukokortikoidler olarak 40 mg/gün prednisolon veya 32 mg/gün

metilprednisolon) 10 güne kadar uygulanabileceğini önermektedir. Sağlık Bakanlığı en son olarak, PCR’la doğrulanmış tanı alan, hafif ve orta şiddetli ve ağır COVID-19’a ilerleme açısından yüksek riskli olan hastalarda semptomların başlangıcından itibaren ilk beş günde Molnupiravir kullanılmasını da önermektedir [20].

Komplikasyonlar

COVID-19 enfeksiyonu özellikle ileri yaştaki ve eşlik eden hastalıkları olan kişilerde ağır seyretmekte ve başta ağır solunum yolu enfeksiyonu olmak üzere çeşitli klinik tablolar ile karşımıza gelebilmektedir. ARDS, sepsis, septik şok, miyokardit, aritmi ve kardiyojenik şok, metabolik asidoz, koagülasyon disfonksiyonu, akut böbrek hasarı, kronik akciğer hastalığı alevlenmeleri ve çoklu organ yetmezlik tabloları ağır hastalarda en sık karşılaşılan komplikasyonlardır [21].

COVID-19 hastalarında gelişen sitokin fırtınası birçok ağır klinik tablo ile sonuçlanabilmektedir. Sitokin fırtınası; farklı uyarıların etkisi ile kontrolsüz bir şekilde immün sistemin aktive olması ve aşırı proinflatuar sitokin üretimi ile sonuçlanması olarak tanımlanmaktadır [47]. Bu hastalarda immün sistem aşırı bir reaksiyon göstermekte ve büyük miktarda sitokin dolaşıma salınmaktadır. Dolaşan bu sitokinler aracılığı ile çeşitli organ ve dokularda ciddi düzeyde hasar oluşmakta ve mortalite oranlarının artmasında önemli katkı sunmaktadır [24].

SARS-CoV-2 öncelikle solunum sisteminde replike olmaktadır. Sitokin fırtınası gerçekleşen hastalarda öncelikle akciğerde ağır hasar gerçekleşmekte, bu hastalarda ağır pnömoni ve ARDS tabloları görülmektedir [48]. Sitokin fırtınası sonucu ARDS tablosunun eşlik ettiği bu hastalarda CRP, LDH, ferritin, kreatinin, kreatin kinaz (CK), IL-6 ve D-dimer yüksekliği tespit edilmektedir [49].

Viral enfeksiyon monosit, makrofaj, endotel hücresi, lenfosit ve platelet aktivasyonuna neden olmakta ve prokoagülasyon kaskadının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Arteriyel ve venöz tromboz koagülasyon sistemin aşırı aktivasyonuna neden olmakta ve bu durum intraalveolar ve sistemik fibrin ağlarının oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum ağır solunum yolu hastalığı bulguları ile sonuçlanmaktadır [50].

COVID-19 seyrinde görülen kardiyak komplikasyonlardan; infeksiyon sonucunda artan metabolik ihtiyacın kardiyak rezerv tarafından karşılanamaması, virüsün akut koroner sendrom, aritmi ve kalp yetmezliğine neden olabilmesi, miyokardiyal etkilenme sonucunda akut miyokarda hasarı riskinin oluşması sorumlu tutulmaktadır [51].

COVID-19 seyrinde görülen karaciğer hasarının tam mekanizması açıklanamamakla birlikte oluşan sitokin fırtınasının veya ilaç ilişkili karaciğer hasarının neden olabileceği ifade edilmektedir [24].

Ağır vakalarda böbrek hasarı sık olarak görülen bir komplikasyondur. Virüs böbrek hücrelerini doğrudan etkilemekte veya sistemik yanıtın bir sonucu olarak böbrek hasarı oluşabilmektedir. Böbrek hasarı COVID-19 seyrinde önemli bir mortalite göstergesi olarak kabul edilmektedir [24, 52].

COVID-19 seyrinde en sık karşılaşılan nörolojik komplikasyonlar ensefalopati, akut iskemik serebrovasküler olay, ensefalit ve Guillian Barre sendromudur. Konfüzyon en sık görülen bulgudur ve bilinç değişikliği, kortikospinal aks tutulum bulguları, ajitasyon ve baş ağrısı diğer bulgular olarak karşılaşılmaktadır [53, 54].

COVID-19 ENFEKSİYONU HASTA YÖNETİMİ

Hafif hastalık klinik tablosu olan kişiler gerekli değerlendirme süreçleri tamamlandıktan sonra ayaktan izolasyon kuralları çerçevesinde takip edilebilir ve tedavileri düzenlenebilir. Ayaktan takip edilmesine karar verilen hastalardan ileri yaş veya altta yatan kronik hastalık varlığı gibi ağır hastalık gelişme riski olanlar nefes darlığı gelişmesi, ateşin düşmemesi gibi belirti ve bulgular açısından bilgilendirilmeli ve gerektiğinde tekrar sağlık merkezlerine başvurmaları sağlanmalıdır [20].

Orta veya ağır hastalık tablosu olan kişiler ise hastanede izlem açısından değerlendirilmeli ve yatış endikasyonu konulması durumunda hastanede izolasyon prosedürleri uygulanarak takip ve tedavileri uygulanmalıdır [20].

COVID-19 Hasta Yönetimi/Triajı

Diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de COVID-19 pandemi sürecinde gerekli hasta triaj düzenlemeleri yapılmış ve uygulanmaktadır. Hastaların ilk değerlendirmeleri gerekli izolasyon önlemleri çerçevesinde oluşturulmuş alanlarda uygulanmakta, hastaların ayaktan ve yatarak takip ve tedavileri uygulanmasına karar verilmektedir.

Ülkemizde “COVID-19 Bilimsel Danışma Kurulu” önerileri doğrultusunda Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi hastaların acil servislerde ve pandemi poliklinik alanlarında nasıl karşılanacağı, nasıl değerlendirileceği, tanı ve tedavi süreci ayrıntısı ile açıklanmaktadır [20].

COVID-19 Erişkin hasta Tedavisi Rehberi kapsamında aşağıdaki öneriler doğrultusunda hasta yönetimi gerçekleştirilmektedir. Bu öneriler;

- COVID-19 olgu tanımına uyanlar, belirlenen alana alınır.
- Sağlık personeli, uygun kişisel koruyucu ekipman (önlük, tıbbi maske, gözlük/yüz koruyucu, eldiven) giyerek hastanın bulunduğu alana girer.
- Hastanın anamnezi alınır,
- Muayenesi yapılır:
 - Vital bulgularına bakılır (kalp hızı, ritmi, solunum sayısı, kan basıncı, vücut sıcaklığı ve şartlar uygun ise oksijen saturasyonu kontrol edilir),
 - Genel durumu stabil olmayan hastanın; solunum desteği, dolaşım desteği sağlanarak ilgili servise yatırışı yapılır,
 - Durumu stabil olan hastanın muayenesi yapılır.
- Tetkikleri istenir;
- Kan tetkikleri: Tam kan sayımı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, total bilirubin, LDH, CK, D-dimer, ferritin, troponin, CRP değerleri istenir.
- Görüntüleme: Akciğer grafisi çekilir ve değerlendirilerek, aşağıdaki tanımlanmış durumlarda uygun teknikle Akciğer BT çekilir.

- Akciğer grafisi normal ve hastada aşağıda belirtilen ve ağır hastalık gösteren 4 kriterden biri yoksa BT çekilmesine gerek yoktur;
 1. Solunum sıkıntısı
 2. Oksijen saturasyonunun düşük olması ($SpO_2 < \% 93$)
 3. Solunum dakika sayısının ≥ 24 olması
 4. Solunum sistemi muayenesinde diğer patolojik bulguların varlığı.
- Akciğer grafisi normal olup yukarıdaki 4 kriterden birisini taşıyanlara BT çekilebilir.
- Akciğer grafisinde COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bilateral periferik konsolidasyon varsa BT çekilmesi gerekmez. Akciğer grafisi ile takip yapılabilir.
- Akciğer grafisinde belirsiz veya viral pnömoni açısından tipik olmayan bulgular varsa BT gerekip gerekmediğine klinik-radyolojik uzlaşısı ile karar verilmelidir.
- COVID-19 kuşkusu taşıyan gebelerde BT için kesin bir kontrendikasyon olmamakla beraber BT'den mümkün olduğunca kaçınılması önerilir. BT'nin zorunlu olduğu durumlarda ise hastadan aydınlatılmış onam alınarak, mümkün olan en düşük radyasyon dozu ile ve gerekli fetüs koruma önlemleri uygulanarak çekim yapılmalıdır. BT çekilemeyecek olan gebe hastalarda öykü ve muayene bulgularına göre klinik olarak karar verilir
- Toraks BT:
 - BT çekiminde kullanılan cihazın teknolojik alt yapısı ve hastanın fiziksel özellikleri elverdiği ölçüde radyasyon dozunun tanısal kaliteyi etkilemeyecek biçimde azaltılması önerilir. Bu, radyasyona daha duyarlı olan çocuklarda genç hastalarda ve özellikle önemlidir. 50 yaşından genç hastalarda BT olabildiğince düşük radyasyon dozuyla çekilmelidir.

- COVID-19 pnömonisi için çekilen BT'lerde genellikle intravenöz kontrast madde gerekmez.
- Özellikle pulmoner emboli şüphesi gibi intravenöz opak madde kullanılmasını gerektiren bir endikasyon var ise intravenöz kontrast madde verilir.

Ülkemizde oluşturulmuş algoritmalar çerçevesinde hastalığın ağır seyrettiğini gösteren bulgular varlığında hastalar hastaneye yatırılarak izlenmektedir. Hastane yatışı için belirlenen kriterler aşağıda maddeler halinde özetlenmiştir [20];

- Hafif-orta seyirli pnömonisi olup solunum dakika sayısı ≥ 24 ve $SpO_2 \leq \%93$ olanlar
- Hafif-orta pnömonisi olup, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $< 800/\mu l$ veya serum CRP $> 10\text{mg/L}$ x Normal değerin üst sınırı veya ferritin $> 500\text{ng/ml}$ veya D-Dimer $> 1000\text{ ng/ml}$, vb) saptananlar.
- Ağır pnömonisi olanlar (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı olanlar, solunum dakika sayısı ≥ 30 , oda havasında $SpO_2 \leq \% 90$, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın ($> \%50$) tutulumu olanlar)
- Hipotansiyon ($< 90/60\text{ mmHg}$, ortalama kan basıncı $< 65\text{ mmHg}$), taşikardi (> 100)
- Sepsis, septik şok,
- Myokardit, akut koroner sendrom, aritmi,
- Akut böbrek hasarı

Hastanede hospitalize edilerek tedavi süreci planlanan hastalardan yoğun bakım ünitesinde izlenmesi gerekenler değerlendirilerek ilgili YBÜ'sinde takip ve tedavileri uygulanır.

COVID-19 Prognozu Tahmin Etmede Kullanılan Skorlamalar

Diğer birçok klinik tabloda olduğu gibi COVID-19'un neden olduğu ağır pnömoni ve diğer ağır klinik tabloların doğru yönetimi için risk skrolama sistemleri araştırılmaktadır. Bu skorlamalar ile amaç kaynakların etkin bir şekilde kullanılmasını sağlamak, ağır klinik tablo gelişim risklerini öngörmek, erken tanı ve tedavi fırsatı sunmaktır [55, 56].

COVID-19 hastalarının; hastaneye yatırılmasına veya ayaktan tedavi edilmesine karar vermek ve hastalığın prognozunu tahmin etmek için kullanılabilecek bazı skrolama sistemi örnekleri aşağıda sunulmuştur.

Pnömoni hastalarında yaygın olarak kullanılan skrolama sistemlerinden biri CURB-65 skrolama sistemidir. Bu skrolama içerisinde yer alan parametreler aşağıda ifade edilmiştir [57, 58].

- Konfüzyon (Confusion)
- Üre (Urea) > 7 mmol/l
- Solunum hızı (Respirotary rate) ≥ 30 soluk / dakika
- Kan basıncı (Blood pressure) (sistolik < 90 mmHg veya diyastolik ≤ 60 mmHg)
- Yaş ≥ 65 yaş

Her bir parametre 1 puan olarak değerlendirilir. Bu kapsamda; 0 ve 1 puan alan hastalar ayaktan, 2 puan alan hastalar yatırılarak ve 3 ve üzeri puan alanlar YBÜ'lerinde takip edilmesi önerilir [58]. Yapılan bir çalışmada bu skrolama sisteminin COVID-19 pnömonisi izleminde kullanılabirliği araştırılmış, CURB-65'in yatan hastalarda klinik kötüleşme ile ilişkili olduğu bununla birlikte ayaktan hastalarda uygulanabilirliğinin olmadığı belirtilmiştir. [59].

Pnömoni ciddiyet indeksi (PSI: Pneumonia Severity Index), pnömoni hastalarında; klinik, vital bulgular, komorbid durumlar, cinsiyet ve kan tetkik sonuçları kullanılarak hesaplanan morbidite ve mortalitenin değerlendirildiği bir diğer skrolamadır (Tablo 4) [60].

Tablo 4. Pnömoni Ciddiyet İndeksi

Ölçüt	Puan	Ölçüt	Puan
<i>Demografik Özellikler</i>		<i>Laboratuvar Bulguları</i>	
Yaş		BUN $\geq$ 30 mg/dL	20
Erkek	Yıl	Na < 130 mmol/L	20
Kadın	Yıl-10	Glukoz $\geq$ 250 mg/dL	10
		Hematokrit < %30	10
		Akciğer Radyogramı	
Huzurevinde Yaşama	10	Plevral efüzyon	10
<i>Eşlik Eden Hastalıklar</i>		<i>Oksijenasyon</i>	
Malignite	30	Arter pH < 7.35	30
KC hastalığı	20	PaO ₂ < 60 mmHg	10
KKY	10	SaO ₂ < %90	10
KVH-SVH	10		
Böbrek hastalığı	10		
<i>Vital Bulgular</i>			
Konüzyon	20		
SS $\geq$ 30/dakika	20		
Sistolik TA < 90 mmHg	20		
Ateş < 35 oC veya $\geq$ 40 o C	15		
Kalp hızı $\geq$ 125/dakika	10		
EVRE I: Yaş < 50, eşlik eden hastalık yok, EVRE II: <70 puan, EVRE III: 71-90 puan, EVRE IV: 91-130 puan, EVRE V: > 130 puan. KC: Karaciğer, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KVH-SVH: Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Hastalık, SS: Solunum Sayısı, TA: Arteriyel Tansiyon, BUN: Kan üre nitrojeni, Na: Sodyum, Htc: Hematokrit, PaO ₂ : Oksijen Parsiyel Basıncı, SaO ₂ : Oksijen Satürasyonu.			

Yapılan çalışmalarda PSI'nin pnömoni hastalarının risk değerlendirmesinde daha üstün olduğu, COVID-19 ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçların bulunduğu bildirilmiştir [61, 62].

COVID-GRAM risk skoru Liang W. ve arkadaşları tarafından kritik hastalık gelişme ihtimalini tahmin etmek için tasarlanmıştır. Tablo 5’de bu skorlama kapsamında değerlendirilen parametreler yer almaktadır. Bu parametreler kullanılarak oluşturulan bir formül ile hastaların risk yüzdesi oluşturulan bir program aracılığı ile otomatik olarak hesaplanmaktadır (Şekil 5). Bu skorlama ile $<1,7$ düşük risk, $1,7-40,4$ arası orta risk ve $\geq 40,4$ ise yüksek risk olarak değerlendirilmektedir. Bu skorlamanın yapılan bir çalışmada ağır hastalık tablosunu tahmin etmede CURB-65’den üstün olduğu bulunmuştur [63].

广州呼吸健康研究院 Guangzhou Institute of Respiratory Health

Calculation Tool For Predicting Critical-ill COVID-19 At Admission

Please answer the questions below to calculate.

1. X ray abnormality (平片异常)	☐ No ☐ Yes	7. Cancer history (肿瘤病史)	☐ No ☐ Yes
2. Age (年龄)		8. Neutrophil/Lymphocytes (NLR) (中性粒细胞/淋巴细胞) 0-80	
3. Hemoptysis (咯血)	☐ No ☐ Yes	9. Lactate dehydrogenase (乳酸脱氢酶) 0-1500 U/L	
4. Dyspnea (气促)	☐ No ☐ Yes	10. Direct Bilirubin (直接胆红素) 0-24 umol/L	
5. Unconsciousness (意识丧失)	☐ No ☐ Yes		
6. Number of comorbidities (合并症数量)	0	Total point (总分):	
		Probability (概率):	
		Risk group (危险分层):	

Şekil 5. COVID-GRAM Online Hesaplama Programı

Tablo 5. COVID-GRAM skorlaması

Değişken	Puan
X-Ray Anormalliği	Yok= 0 puan Var= 1 puan
Yaş	Sayısal değeri giriniz
Hemoptizi	Yok= 0 puan Var= 1 puan
Dispne	Yok = 0 puan Var = 1 puan
Bilinçsizlik	Yok = 0 puan Var = 1 puan
Komorbidite Sayısı	0-5 arası sayısal değeri giriniz
Kanser Hikayesi	Yok = 0 puan Var = 1 puan
Nötrofil/Lenfosit Oranı	Sayısal değeri giriniz
LDH (U/L)	Sayısal değeri giriniz
Direkt Bilirubin (µmol/L)	Sayısal değeri giriniz

COVID-19 için 4C Mortalite Skoru hastanede izlenen hastaların mortalite riskini öngörmek için geliştirilmiş bir skarlama sistemidir. Bu değerlendirme sisteminde yaş, cinsiyet, komorbidite sayısı, solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu, glaskow koma skoru, c-reaktif protein seviyesi ve kan üre seviyesi parametre olarak yer almaktadır [64]. Bu skarlama ile 0-3 arası düşük risk olarak değerlendirilirken 15 puan ve üzeri yüksek risk olarak değerlendirilmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. 4C Mortalite Skoru [64].

Parametre	Değer	Puan
Yaş	<50	0
	50-59	2
	60-69	4
	70-79	6
	≥80	7
Cinsiyet	Erkek	0
	Kadın	1
Korbid hastalıkların sayısı	0	0
	1	1
	≥	2
Solunum sayısı/dk	< 20	0
	20-29	1
	>30	2
Oda havasındaki periferik oksijen saturasyonu	92	0
	< 92	2
Glaskow Koma Skalası	15	0
	< 15	2
Üre, mmol/L	<7 mmol/L (<42 mg/dL)	0
	7-14 mmol/L (42-84 mg/dL)	1
	>14 mmol/L (>84 mg/dL)	3
C-reaktif-protein, mg/L	<50 mg/L (<5 mg/dL)	0
	50-99 mg/L (5-9.9 mg/dL)	1
	≥100 mg/L (≥10 mg/dL)	3

65 YAŞ VE ÜZERİNDE COVID-19 ENFEKSİYONU

65 Yaş ve Üzerinde COVID-19 Enfeksiyonu Genel Özellikleri

Amerika Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC; Centers for Disease Control and Prevention) verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde yaşayanların %17'sini 65 yaş ve üzeri kişiler oluşturmakta iken, bu yaş grubundaki kişiler COVID-19 enfeksiyonu olanların %31'ini, hastane yatışlarının % 45'ini, YBÜ'sinde takip edilenlerin %53'ünü ve ölümlerin %80'ini oluşturmaktadır [12]. Bu veriler ileri yaştaki kişilerin daha sık COVID-19 enfeksiyonuna yakalandıklarını ve genel popülasyon ile karşılaştırıldığında ağır hastalık ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Ateş, öksürük, dispne ve miyalji gibi genel popülasyonda en sık görülen belirtilerin, ileri yaştaki kişilerde de en sık görülen belirtiler olduğu rapor edilmektedir [5, 13, 14]. Bununla birlikte ileri yaştaki kişiler COVID-19'un neden olduğu akut böbrek yetmezliği, akut solunum sendromu, akut kardiyak hasar ve karaciğer hasarı tabloları ile başvurabilmektedir [14]. Genel popülasyonda en sık akciğer tomografi bulgusu multiple buzlu cam alanları iken ileri yaştaki hastalarda bilateral retiküler opasiteler daha sık olarak rapor edilmektedir [14].

Yapılan bir çalışmada 50 yaş üzerinde mortalitenin belirgin şekilde yüksek olduğu ve yaş arttıkça mortalite oranlarının da belirgin şekilde arttığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada 50-59, 60-69, 70-79 ve 80-89 yaş aralığında mortalite oranları sırası ile %2,8, %8,4, %32,4 ve %42,2 olarak bildirilmiştir [65].

65 Yaş ve Üzeri COVID-19 Enfeksiyonunda Klinik Farklılıklar

Yapılan çalışmalar klinik COVID-19 enfeksiyonu en sık belirtilerinin ileri yaştaki kişilerde de genel popülasyon ile benzer olduğunu göstermekle birlikte, bazı belirtilerin daha az oranda görüldüğü bildirilmektedir. Genel popülasyon da en sık belirtilerden biri ateş olarak bildirilmektedir ve ateş %98'e ulaşan oranlar ile rapor edilmektedir. Bununla birlikte ileri yaştaki kişilerde ateşin hastaların yarısında görülemeyebileceği ifade edilmektedir [66]. Yapılan bir çalışmada 70 yaş ve üzerinde

COVID-19 enfeksiyonu olan bireylerde ateş %55 hastada tespit edilmiştir [66]. Diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi en önemli enfeksiyon bulgularında biri olan ateşin ileri yaştaki hastalarda görülemeyebileceği, bu nedenle ileri yaştaki COVID-19 hastalarının % 20-30'unda ateş bulgusunun olmadığı rapor edilmektedir [67].

Genel popülasyon da en sık belirtiler ateş (% 98), öksürük, (%76), dispne (%55) miyalji ve yorgunluktur (%44'e kadar) [12]. Yapılan bir çalışmada genel popülasyon ile benzer şekilde 65 yaş ve üzerinde en sık belirtiler dispne (%76), ateş (%52) ve öksürük (%48) olarak bulunmuştur [14].

Bununla birlikte COVID-19 enfeksiyonu seyrinde ileri yaştaki hastalarda bazı organ hasarları rapor edilmektedir. Yapılan bir çalışmada ileri yaştaki hastaların %71'inde ARDS, %20 hastada akut böbrek hasarı, %33 hastada akut kardiyak hasar ve %15 hastada karaciğer disfonksiyonu bulguları gelişmiştir. Ayrıca ileri yaştaki bu hastaların %67'sinde vazopressör tedavi gereksinimi olduğu rapor edilmiştir [14].

Deliryum ve demans gibi bulguların ileri yaştaki COVID-19 hastalarında görüldüğü ve bu durumun bu hasta grubunun bir veya birden fazla komorbid hastalığı olması ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir [67, 68].

Yapılan bir çalışmada genel popülasyonda en sık akciğer tomografi bulgusu bilateral buzlu cam alanları (%87) olarak rapor edilmiştir. Diğer en sık saptanan bulgular; konsolidasyonun eşlik ettiği buzlu cam görünümü (%65), vasküler genişleme (%72), ve bronşektazi (%53) olarak bildirilmiştir [69]. İleri yaştaki kişilerin değerlendirildiği bir çalışmada ise bilateral retiküler opasite (%58) varlığı en sık bulgu olarak saptanmış, plevral efüzyon (%33), peribronşiyal kalınlaşma (%25) ve fokal konsolidasyon (%20) diğer en sık bulgular olarak rapor edilmiştir [14].

65 Yaş ve Üzerinde COVID-19 Enfeksiyonu Komplikasyonları

Birçok çalışma ileri yaştaki kişilerde ve komorbid hastalıkları bulunanlarda COVID-19 enfeksiyonun komplikasyonlar ile seyredebileceğini ve mortalite oranlarının yükseldiği göstermektedir [4, 23].

Literatürde yer alan bir çalışmada ileri hastalarda ki gelişen komplikasyonlar araştırılmıştır. Bu çalışmada en sık gelişen komplikasyon ARDS (%43) ikinci sırada ise akut böbrek yetmezliği (%24,6) rapor edilmiştir. Diğer gelişen komplikasyonlar ise pnömoni (%14,2), akut kalp yetmezliği (%13,9), multi organ yetmezlik tablosu (%10,8) ve sepsis (%9,3) olarak bildirilmiştir. Daha az oranda görülen komplikasyonlar ise aritmi, akut koroner sendrom, venöz tromboemboli, miyokardit, intravasküler koagülasyon, epileptik nöbet ve inme olarak rapor edilmiştir [33].

Bir diğer çalışmada ileri yaştaki COVID-19 enfekte kişilerde multi organ yetmezlik ile sonuçlanan pulmoner ve sistemik inflamasyon bulgularının daha sık geliştiği ve mortalite oranlarını arttırdığı gösterilmiştir [66]. Bu çalışmada gelişen en önemli komplikasyonlar olarak ARDS, akut böbrek hasarı, deliryum, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve lenfopeni olarak bildirilmiştir.

İleri yaştaki COVID-19 hastalarında hem arteriyel hem de venöz dolaşımı etkileyen trombotik hastalıkların daha sık geliştiği rapor edilmektedir. İleri yaştaki hastalarda gelişen ileri düzeydeki inflamasyon, platelet aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, staz ve trombotik olayların daha fazla görülmesine neden olmaktadır [66].

Ayrıca birçok çalışmada ileri yaşta COVID-19 gelişen, hastanede takip edilen ve kötü prognoz ile sonuçlanan hastalarda ARDS ve multi organ yetmezlik tablosu en sık bildirilen komplikasyonlar olarak bildirilmektedir [33].

65 Yaş ve Üzerinde COVID-19 Enfeksiyonu Tanı ve Tedavisi

Çeşitli çalışmalarda ileri yaştaki hastalarda ateş başta olmak üzere COVID-19 enfeksiyonu belirtilerinin maskelenebileceği ve atipik belirti ve bulgular ile hastaların başvurabileceği bildirilmektedir. Bu durum tanı konulma sürecinin gecikmesine ve nozokomiyal hastalık yayılımına neden olabilmektedir [62].

Genellikle ileri yaşta olmayan ve komorbid hastalığı bulunmayan kişilerde COVID-19 enfeksiyonu hafif klinik tablo ile seyretmektedir. Bununla birlikte ileri yaştaki kişilerin ve komorbid hastalığı bulunan kişilerin orta veya ağır klinik tablo ile

seyretme riski yüksektir ve bu kişilerin genellikle hastanede hospitalize edilerek tanı ve tedavi süreçlerinin yürütülmesi gerekmektedir [6, 9].

Ağır hastalık riski yüksek olan ileri yaştaki hastalarda erken dönemde etkin antiviral tedavi başlanması önem arz etmektedir. Erken antiviral tedavi ile virüs replikasyonunu baskılayanın yapılan çalışmalarda hastane yatışlarını, YBÜ'sine yatışları azaltabileceği ifade edilmektedir [21].

Pandeminin başından günümüze kadar kullanılan klorokin, favipravir ve remdesivir gibi antiviral etkinlikteki ilaçların in vitro aktiviteleri gösterilmiş olmakla birlikte, hastane yatışlarını, yoğun bakım yatışlarını veya mortaliteyi önlemede öngörülen düzeyde başarılı olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2'ye yönelik spesifik antiviral tedaviler araştırılmaya devam etmektedir [12].

COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde elde edilen veriler uygulanan destek tedavilerinin önemini ve asıl tedavi yaklaşımı olduğunu desteklemektedir. Özellikle ileri yaştaki veya komorbid hastalığı olanlarda gelişen klinik durumların ve komplikasyonların yönetiminde destek tedavilerinin önemi daha da artmakta ve sağ kalım oranları üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır [12, 42].

GEREÇ VE YÖNTEM

ARAŞTIRMANIN TÜRÜ, YERİ VE ZAMANI

Çalışmamız, tek merkezli, hastane tabanlı ve retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışma kohortu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisine 1 Ağustos 2020 ve 31 Ekim 2020 tarihleri arasında çeşitli semptomlar ile başvurmuş ve Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberinde yer alan vaka yönetim algoritmasına göre COVID-19 tanısı almış, 65 yaş ve üzeri hastalar olarak tanımlanmıştır.

ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ VE HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışma öncesinde örneklem büyüklüğü hesaplanmamıştır. Bununla beraber, çalışma periyodu boyunca çalışmanın kohort tanımına ve dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun tüm hastaların çalışmaya dâhil edilmesi düşünülmüştür.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri; 65 yaş üzerinde olmak, herhangi bir semptom ile acil servise başvurmuş olmak, COVID-19 tanısı almaktır.

Çalışmaya alınması planlanan hastaların, kayıtlarında verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma için belirlenen zaman periyodu boyunca 303 hasta çalışmaya dâhil edilmiş ve verileri analiz edilmiştir.

ARAŞTIRMADA KULLANILAN VERİ TOPLAMA FORMU VE ÇALIŞMANIN DEĞİŞKENLERİ

Hastaların; demografik özellikler (yaş, cinsiyet), başvuru anındaki vital bulguları (vücut sıcaklığı, nabız, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, solunum sayısı, arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂)), belirti ve bulguları (öksürük, ateş, nefes darlığı, ishal, miyalji, göğüs ağrısı, genel durum bozukluğu, ekstremitte güç kaybı, ekstrapiramidal bulgular, atipik semptom varlığı), hastaların komorbid hastalıkları (hipertansiyon, DM, KOAH, serebrovasküler olay (SVO), koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), malignite, kronik böbrek yetmezliği (KBY), alzheimer varlığı), ilaç kullanım öyküleri (antihipertansif, antidiabetik, antitrombotik, antikoagülan, antilipidemik, bronkodilatör, non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ), antidepresan, antipsikotik kullanımı), laboratuvar sonuçları (WBC, Nötrofil, Lenfosit, Hemogloblin, Platelet, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT), International Normalized Ratio (INR), Protrombin Zamanı (PT), Üre, Kreatinin, Glukoz, Na, K, Mg, Ca, Troponin, Prokalsitonin, D-Dimer, CRP, Ferritin, Fibrinojen, Laktat), yatış ihtiyacı, yatılan süre (gün), aldığı tedavi (antiagregan, antikoagülan, kolşisin, Actemra, D vitamini, intravenöz immün globülin, immün plazma, plazmaferez, steroid, vazopressor ajan), akciğer tutulumu varlığı, tromboemboli varlığı, sitokin fırtınası varlığı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, mortalite durumu kaydedilmiştir.

Çalışmada kullanılan laboratuvar parametreleri hastanemiz acil servisinde alınan rutin istemlerden edinilmiştir. Hastaların özgeçmiş bilgileri, semptomları ve diğer klinik ve laboratuvar bilgileri hasta dosyalarından ve e- nabız uygulamasından kayıt altına alınmıştır.

Hastaların semptomlarından; öksürük, ateş, nefes darlığı, ishal ve miyalji tipik semptomlar olarak kabul edilmiştir. Bununla beraber, göğüs ağrısı, genel durum bozukluğu, ekstremitte güç kaybı ve ekstrapiramidal bulgular gibi nörolojik bulgular, atipik semptom olarak gruplanmıştır. Hastalarda en az bir atipik semptom saptanmış ise “atipik semptom varlığı” olarak kabul edilmiştir.

Göğüs ağrısı anjina tarifine uyan kardiyak göğüs ağrısı olarak tanımlanmıştır. Hastada, global kas güçsüzlüğü ile birlikte günlük rutin aktivitesini yerine getirememe, yemek yemekte, yürümekte, kişisel bakımını yerine getirmekte zorlanma, düşünleşme varlığında genel durum bozukluğu olarak kabul edilmiştir. Distoni, akatizi, rijidite, bradikinezi, tremor ve/veya tardiv diskinezi varlığında ekstrapiramidal bulgu pozitif kabul edilmiştir.

Malignite varlığı, hastalarda saptanan en az bir solid ya da hematolojik maligniteyi ifade etmektedir.

Laboratuvar parametrelerinden platelet, lenfosit ve nötrofil değerleri kullanılarak Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) ve Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) hesaplanmıştır.

Tüm hastalar Sağlık Bakanlığının tedavi algoritmasında yer alan standart tedavileri (Hidroksiklorokin ve Favipiravir) almıştır. Standart tedavi dışında kullanılan diğer tedavi modaliteleri kayıt edilmiştir.

Hastaların izlemi sırasında, ekstremitelerde yeni gelişen arteriyel veya venöz tromboemboli, yeni gelişen akut serebrovasküler olay, koroner arter hastalığı veya pulmoner emboli tromboembolik olay olarak gruplandırılmıştır. Bu sayılan sağlık sorunlardan en az birinin olması durumunda tromboembolik olay varlığı olarak kabul edilmiştir. Bu durum komplikasyon olarak değerlendirilmiştir.

COVID-19 tanısı sonrası hastalarda gelişen sitokin fırtınası diğer bir komplikasyon olarak tanımlanmıştır. Sitokin fırtınası; farklı uyaranların etkisi ile kontrolsüz bir şekilde immün sistemin aktive olması ve aşırı proinflamatuvar sitokin üretimi ile sonuçlanması olarak tanımlanmaktadır [47]. Mortalite, hastaların hastaneye başvurudan taburculuğuna kadar gelişen herhangi bir nedenli ölüm olarak kabul edilmiştir. Bir başka ifadeyle hastane içi tüm nedenli ölümler mortalite değişkeni olarak , primer sonlanım olarak kabul edilmiştir.

ETİK KONULAR VE İZİNLER

Çalışmaya başlamadan önce KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuru yapılarak, Kurul'un 11.03.2021 tarihli ve 2021/018 sayılı kararı ile onay alınmıştır (Ek-1). Ayrıca Sağlık Bilimleri Üniversitesi'ne Tez Konusu Onayı başvurusu yapılmış ve onay alınmıştır (Ek-2). COVID-19 ile ilgili bir çalışma olması nedeniyle Konya İl Sağlık Müdürlüğüne Araştırma Öneri Formu ile başvurulmuş ve onay alınmıştır (Ek-3). Çalışmanın retrospektif tasarıma sahip olmasından dolayı çalışmaya dâhil olan hastalardan aydınlatılmış onam alınamamıştır.

Çalışmanın tasarımından raporlanmasına kadar tüm aşamalarında İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun davranılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların verileri bilimsel amaçlar dışında kullanılmamıştır.

Bu tez çalışmasının yürütülmesinde hiçbir kişi veya kuruluştan mali yardım alınmamıştır.

İSTATİSTİK ANALİZLER

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Science) version 22 istatistik yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak kontrol edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde sürekli sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma (SS), ortanca ve minimum ve maksimum değerler, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Atipik semptom varlığına göre hastaların yatış durumu, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite durumlarının karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Atipik semptom gösterme durumuna göre hastaların sağkalımının karşılaştırılmasında Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmıştır. Sağ sansür taburculuk olarak kabule edilmiştir. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların sağkalımının gösteriminde ortalama sağkalım süresi ve %95 güven aralığı (%95 GA) kullanılmıştır. Ortalama sağkalım

süreleri ise Mantel-Cox Log Rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortaliteye etki eden faktörlerin analizi ayrı ayrı subgrup analizleri ile yapılmıştır. Subgrup analizlerinin yapılmasında, kategorik değişkenler için Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanılmış; sürekli sayısal değişkenler için ise Enter metodu kullanılarak tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ventilasyon ihtiyacı ve mortaliteye etki eden faktörlerin etki büyüklüğünü göstermek için Odds Oranı (OR: Odds Ratio) ve %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



BULGULAR

Araştırma periyodu boyunca çeşitli semptomlar ile Konya Eğitim Araştırma Hastanesi acil servisine başvurmuş ve COVID-19 tanısı almış, 65 yaş üstü 303 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların demografik özellikleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Hastaların demografik özellikleri

Özellik		Sayı	Yüzde
Yaş	65-74 yaş arası	115	38,0
	75-84 arası	119	39,3
	85 yaş ve üzeri	69	22,8
Ortalama $\pm$ SS:77,7 $\pm$ 8,1 Ortanca:77,0 Minimum:65,0 Maksimum:100,0			
Cinsiyet	Kadın	127	41,9
	Erkek	176	58,1
Toplam		303	100,0

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 77,7 $\pm$ 8,1 yıl, ortancası 77,0 yıl iken, yaş dağılımı 65,0 ve 100,0 yıl arasındadır.

Hastaların 127’si (%41,9) kadın, 176’sı ise (%58,1) erkektir (Tablo 7).

HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların komorbid hastalıkları ve sağlık sorunları Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8. Hastaların komorbid hastalıkları ve sağlık sorunları

Hastalık/Sağlık Sorunu	Sayı	Yüzde
Hipertansiyon	162	53,5
DM	91	30,0
KOAH	68	22,4
KAH	131	43,2
SVO	27	8,9
KKY	117	38,6
Malignite	8	2,6
KBY	16	5,3
Alzheimer	38	12,5
Toplam	303	100,0

DM: Diabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KAH: Koroner Arter Hastalığı, SVO: Serbrovasküler Olay, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği.

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda en sık saptanan komorbid hastalık hipertansiyondur (n=162 ve %53,5). Hastaların 91’inde (%30,0) DM, 68’inde (%22,4) KOAH, 131’inde (%43,2) KAH, 27’sinde (%8,9) SVO, 117’sinde (%38,6) KKY, 8’inde (%2,6) malignite, 16’sında (%5,3) KBY ve 38’inde (%12,5) Alzheimer saptanmıştır (Tablo 8).

Hastaların sürekli kullandıkları ilaçlar Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların sürekli kullandıkları ilaçlar

İlaç	Sayı	Yüzde
Antihipertansif	162	53,5
Antidiyabetik	91	30,0
Antitrombotik	131	43,2
Antikoagülan	7	2,3
Antilipidemik	43	14,2
Bronkodilatör	68	22,4
NSAİİ	143	47,2
Antidepresan	38	12,5
Antipsikotik	10	3,3
Toplam	303	100,0

NSAİİ: Non-steroid Antiinflatuvar İlaç.

Çalışmaya alınan hastaların sürekli olarak en sık kullandığı ilaç grubu antihipertansiflerdir (n=162 ve %53,5). Hastaların 91'i (%30,0) antidiyabetik ilaç, 131'i (%43,2) antitrombotik ilaç, 7'si (%2,3) antikoagülan ilaç, 43'ü (%14,2) antilipidemik, 68'i (%22,4) NSAİİ, 38'i (%12,5) antidepresan ve 10'u (%3,3) antipsikotik ilaç kullanmaktadır (Tablo 9).

Hastaların acil servise başvuru semptomları ve bulguları Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Hastaların acil servise başvuru semptomları ve bulguları

Semptom/Bulgu	Sayı	Yüzde
Öksürük	190	62,7
Ateş	30	9,9
Nefes darlığı	175	57,8
İshal	21	6,9
Miyalji	180	59,4
Kardiyak göğüs ağrısı	42	13,9
Genel durum bozukluğu	54	17,8
Ekstremitelerde güç kaybı	26	8,6
Ekstrapiramidal bulgular	19	6,3
Toplam	303	100,0

Hastaların acil servise başvuru sırasında en sık belirttiği semptom öksürüktür (n=190 ve %62,7). Hastaların 30'unda (%9,9) ateş, 175'inde (%57,8) nefes darlığı, 21'inde (%6,9) ishal, 180'inde (%59,4) miyalji, 42'sinde (%13,9) kardiyak göğüs ağrısı, 54'ünde (%17,8) genel durum bozukluğu, 26'sında (%8,6) ekstremitelerde güç kaybı ve 19'unda (%6,3) ekstrapiramidal bulgular saptanmıştır (Tablo 19).

Hastaların acil servise başvuru anındaki vital bulguları Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların acil servise başvuru anındaki vital bulguları

Özellik	Ortalama±SS	Ortanca	Minimum-Maksimum
Vücut sıcaklığı (°C)	36,7±0,6	36,5	36,5-41,5
Solunum sayısı (soluk/dakika)	20,1±4,5	20,0	11,0-31,0
SaO ₂ (%)	83,0±13,8	88,0	30,0-100,0
Kalp atımı (atım/dakika)	85,9±17,7	84,0	42,0-172,0
Sistolik kan basıncı (mmHg)	124,1±33,8	120,0	60,0-240,0
Diastolik kan basıncı (mmHg)	73,5±18,0	70,0	30,0-140,0

SS: Standart sapma, GKS: Glasgow Koma Skalası, SaO₂: Arterial oksijen saturasyonu.

Hastaların vücut sıcaklığı ortalaması $36,7 \pm 0,6$ ve ortancası $36,5$ °C iken, dağılımı $36,5$ ile $41,5$ °C arasındadır. Hastaların solunum sayısı ortalaması $20,1 \pm 4,5$ ve ortancası $20,0$ soluk/dakika iken, dağılımı $11,0$ ile $31,0$ soluk/dakika arasındadır. Hastaların arteriyel oksijen saturasyonu ortalaması $\%83,0 \pm 13,8$ ve ortancası $\%88,0$ iken, dağılımı $\%30,0$ ve $\%100,0$ arasındadır. Hastaların kalp atım hızı ortalaması $85,9 \pm 17,7$ ve ortancası $84,0$ atım/dakika iken, dağılımı $42,0$ ile $172,0$ atım/dakika arasındadır. Hastaların sistolik kan basıncı ortalaması $124,1 \pm 33,8$ ve ortancası $120,0$ mmHg iken, dağılımı $60,0$ ile $240,0$ mmHg arasındadır. Hastaların diastolik kan basıncı ortalaması $73,5 \pm 18,0$ ve ortancası $70,0$ mmHg iken, diastolik kan basıncı dağılımı $30,0$ ile $140,0$ mmHg arasındadır (Tablo 11).

Hastaların toraks BT değerlendirme sonuçları Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Hastaların toraks BT değerlendirme sonuçları

BT bulgusu		Sayı	Yüzde
Tipik COVID-19 görüntüsü	Yok	117	38,6
	Var	186	61,4
Toplam		303	100,0

Hastaların 117’sinin ($\%38,6$) çekilen toraks BT’lerinde tipik COVID-19 görüntüsü saptanmamışken, 186’sında ($\%61,4$) tipik COVID-19 görüntüsü saptanmıştır (Tablo 12).

Hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Hastaların laboratuvar sonuçları

Laboratuvar istemi (n=303)	Ortalama±SS	Ortanca	Minimum- Maksimum
Beyaz küre (x10 ³ /UL)	12,13±6,24	11,00	1,60-50,00
Nötrofil (x10 ³ /UL)	9,99±6,15	8,60	0,70-48,40
Lenfosit (x10 ³ /UL)	1,85±1,52	1,36	0,02-7,71
Platelet (x10 ³ /UL)	249,20±97,40	235,00	18,00-679,00
PLR	269,93±570,88	169,05	16,00-9200,00
NLR	13,70±69,21	6,55	0,21-1200,00
Hemoglobin (g/dL)	12,71±2,68	13,00	5,60-20,00
aPTT (saniye)	24,63±7,82	23,00	2,00-73,00
PT (saniye)	11,01±4,11	10,00	7,40-44,00
INR	1,12±0,35	1,00	0,80-4,00
Glukoz (mg/dL)	155,17±72,52	136,00	58,00-830,00
Üre (mg/dL)	71,91±57,11	51,00	16,00-491,00
Kreatinin (mg/dL)	1,47±1,23	1,10	0,29-6,79
Na (mmol/L)	138,18±6,29	139,00	100,00-168,00
K (mmol/L)	4,45±0,69	4,40	2,74-6,60
Ca (mg/dL)	8,05±0,88	7,90	6,10-10,20
Mg (mg/dL)	2,36±0,86	2,10	1,00-5,20
Troponin (µg/L)	8,08±94,76	0,04	0,00-1956,00
Prokalsitonin (ng/mL)	61,92±146,44	6,00	2,50-1110,00
D-Dimer (µg/mL)	2,46±3,09	1,20	0,10-21,00
CRP (mg/L)	92,27±89,41	68,00	5,00-571,00
Ferritin (ng/mL)	788,67±658,06	613,00	100,00-4301,00
Fibrinojen (mg/dL)	633,86±284,11	615,00	106,00-1096,00
Laktat (mmol/L)	3,21±3,05	2,10	0,57-19,00

SS: Standart sapma, PLR: Platelet Lymphocyte Ratio, NLR: Neutrophil Lymphocyte Ratio, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PT: Protrombin zamanı, INR: International normalized ratio, CRP: C-Reaktif Protein.

Hastaların beyaz küre ortalama değeri $12,13 \pm 6,24$ ve ortanca değeri $11,0 \times 10^3/\text{UL}$ iken, dağılımı $1,60$ ile $50,00 \times 10^3/\text{UL}$ arasındadır. Hastaların lenfosit ortalama değeri $1,85 \pm 1,52$ ve ortanca değeri $1,36 \times 10^3/\text{UL}$ iken, dağılımı $0,02$ ile $7,71 \times 10^3/\text{UL}$ arasındadır.

Hastaların ortalama NLR değeri $13,70 \pm 69,21$ ve ortanca değeri $6,55$ iken, dağılımı $0,21$ ile $1200,00$ arasındadır.

Hastaların üre ortalama değeri $71,91 \pm 57,11$ ve ortanca değeri $51,00 \text{ mg/dL}$ iken, dağılımı $16,00$ ile $491,00 \text{ mg/dL}$ arasındadır. Hastaların kreatinin değeri ortalaması $1,47 \pm 1,23$ ve ortancası $1,10 \text{ mg/dL}$ iken, dağılımı $0,29$ ile $6,79 \text{ mg/dL}$ arasındadır.

Hastaların troponin değeri ortalaması $8,08 \pm 94,76$ ve ortancası $0,04 \mu\text{g/L}$ iken, dağılımı $0,00$ ile $1956,00 \mu\text{g/L}$ arasındadır. Hastaların D-Dimer ortalama değeri $2,46 \pm 3,09$ ve ortanca değeri $1,20 \mu\text{g/mL}$ iken, dağılımı $0,10$ ile $21,00 \mu\text{g/mL}$ arasındadır.

Hastaların CRP ortalama değeri $92,27 \pm 89,41$ ve ortanca değeri $68,00 \text{ mg/L}$ iken, dağılımı $5,00$ ile $571,00 \text{ mg/L}$ arasındadır. Hastaların ferritin ortalama değeri $788,67 \pm 658,06$ ve ortanca değeri $613,00 \text{ ng/mL}$ iken, dağılımı $100,00$ ile $4301,00 \text{ ng/mL}$ arasındadır.

Hastaların laktat ortalama değeri $3,21 \pm 3,05$ ve ortanca değeri $2,10 \text{ mmol/L}$, dağılımı $0,57$ ile $19,00 \text{ mmol/L}$ arasındadır. Diğer laboratuvar parametreleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 13).

Hastaların yatış durumları Tablo 14’de sunulmuştur.

Tablo 14. Hastaların yatış durumları

Özellik		Sayı	Yüzde
Yatış durumu	Ayaktan tedavi	146	48,2
	Yatarak tedavi	157	51,8
Yatış süresi	0	146	48,2
	1-5 gün	53	17,5
	6-10 gün	42	13,9
	11 gün ve üzeri	62	20,5
Ortalama±SS: 6,4±11,0 Ortanca: 1,0 Minimum:0,0 Maksimum: 86,0			
Toplam		303	100,0

Çalışmaya alınan hastaların 146'sı (%48,2) ayaktan tedavi edilirken, 157'si (%51,8) yatarak tedavi görmüştür. Hastaların yatış süresi ortalaması 6,4±11,0 gün, ortancası 1,0 gün iken, yatış süresi dağılımı 0,0 ve 86,0 gün arasındadır (Tablo 14).

Hastalara uygulanan tedavi Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. Hastalara uygulanan tedavi

Tedavi	Sayı	Yüzde
Antiagregan	299	98,7
Antikoagülan	157	51,8
Kolşisin	23	7,6
Tocilizumab	237	78,2
D vitamini	299	98,7
İntravenöz immunoglobulin	54	17,8
İmmün Konvalesan Plazma	46	15,2
Plazmaferez	10	3,3
Steroid	157	51,8
Vazopressör	10	3,3
Toplam	303	100,0

Çalışmaya alınan hastaların 299’unda (%98,7) antiagregan, 157’sinde (%51,8) antikoagulan, 23’ünde (%7,6) kolşisin, 237’sinde (%78,2) tocilizumab, 299’unda (%98,7) D vitamini, 54’ünde (%17,8) intravenöz immünoglobulin, 46’sında (%15,2) immün konvalesan plazma, 10’unda (%3,3) plazmaferez, 157’sinde (%51,8) steroid ve 10’unda (%3,3) vazopressör ajan kullanılmıştır (Tablo 15).

Bizim çalışmamıza hastaların acil servise ilk başvuru süreçleri dahil edilmiştir. Hastalar ilk başvuru ve değerlendirme sonrası ateş, nefes darlığı ve genel durum bozukluğu gelişmesi gibi çeşitli nedenler ile tekrar başvurabilmekte ve ikinci başvuruları sonrası yatırılarak klinik takibe alınabilmektedir. Tocilizumab tedavisi alan hastaların daha yüksek oranda olma nedeni ilk başvuruda yatırılarak izlem kararı alınmayan, tekrar başvuruları sürecinde yatırılmasına karar verilen hastalardır. Bu hastaların bazıları bu tedavileri almıştır.

Hastalarda gelişen komplikasyonlar Tablo 16’da sunulmuştur.

Tablo 16. Hastalarda gelişen komplikasyonlar

Komplikasyon		Sayı	Yüzde
Tromboemboli	Yok	261	86,1
	Var	42	13,9
Sitokin fırtınası	Yok	59	19,5
	Var	244	80,5
Toplam		303	100,0

Çalışmaya alınan hastaların 42’sinde (%13,9) izlem sırasında tromboembolik olay gelişirken, 244’ünde (%80,5) sitokin fırtınası gelişmiştir (Tablo 16).

Hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite durumları Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite durumları

Özellik		Sayı	Yüzde
Noninvaziv mekanik ventilasyon	Yok	146	48,2
	Var	157	51,8
İnvaziv mekanik ventilasyon	Yok	59	19,5
	Var	244	80,5
Mortalite durumu	Ex	56	18,5
	Taburcu	247	81,5
Toplam		303	100,0

Çalışmaya alınan hastaların 157'sinde (%51,8) noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, 244'ünde (%80,5) invaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştır. Hastaların izlemi sırasında 56 hasta (%18,5) ex olmuştur (Tablo 17).

Bizim çalışmamıza hastaların acil servise ilk başvuru süreçleri dahil edilmiştir. Hastalar ilk başvuru ve değerlendirme sonrası ateş, nefes darlığı ve genel durum bozukluğu gelişmesi gibi çeşitli nedenler ile tekrar başvurabilmekte ve ikinci başvuruları sonrası yatırılarak klinik takibe alınabilmektedir. Hastaneye ikinci başvurularında hastaların önemli bir kısmında ciddi solunum desteği gereksinimi olmuş ve hastalar mekanik ventilasyon desteği ile takip edilmiştir.

HASTALARIN ATİPİK SEMPTOM GÖSTERME DURUMLARINA GÖRE YATIŞ DURUMU, MEKANİK VENTİLASYON İHTİYACI VE MORTALİTE DURUMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların acil servise başvuruları sırasında atipik semptom gösterme durumlarına göre yatış durumu, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite durumları Tablo 18'de sunulmuştur.

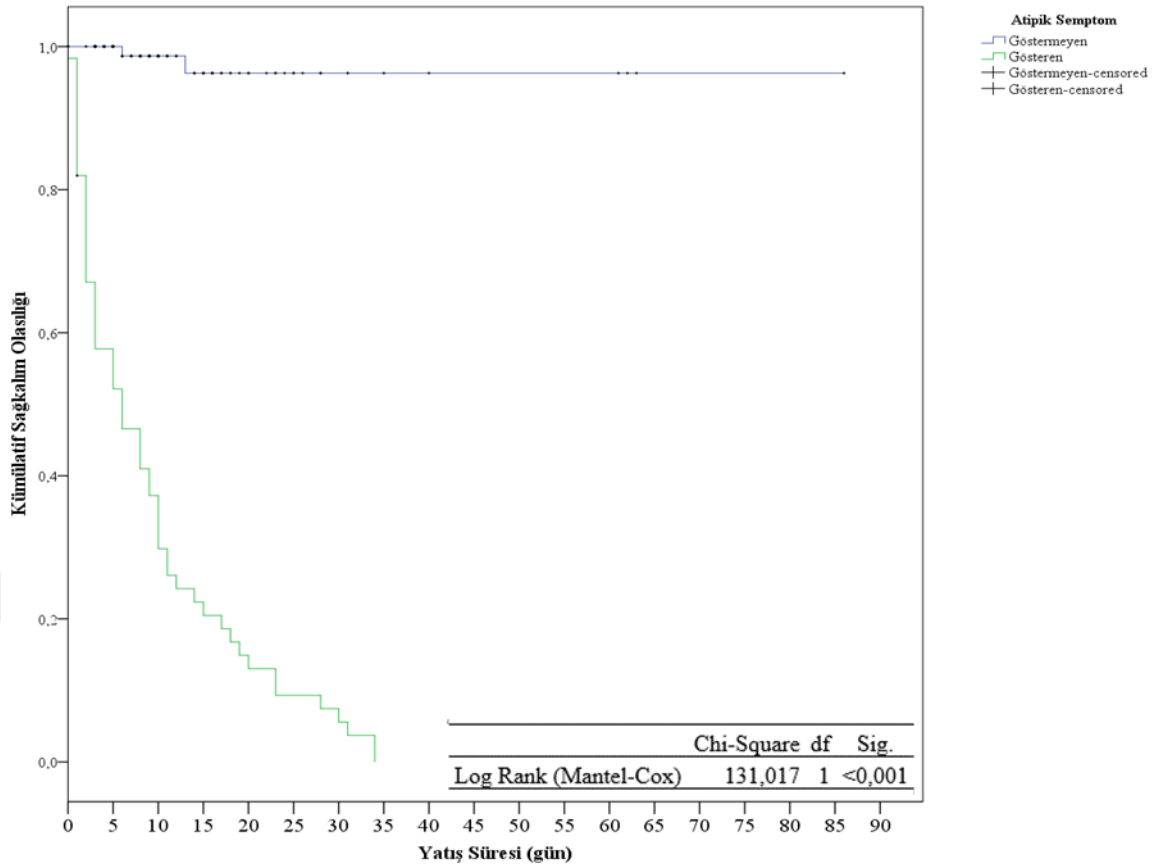
Tablo 18. Hastaların acil servise başvuruları sırasında atipik semptom gösterme durumlarına göre yatış durumu, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite durumları

Özellik		Atipik semptom gösterme durumu				p
		Göstermeyen		Gösteren		
		n	%	n	%	
Yatış durumu	Ayaktan tedavi	139	57,4	7	11,5	<0,001*
	Yatarak tedavi	103	42,6	54	88,5	
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	Yok	56	23,1	3	4,9	0,001
	Var	186	76,9	58	95,1	
Mortalite durumu	Taburcu	240	99,2	7	11,5	<0,001
	Ex	2	0,8	54	88,5	

* Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

Acil servise başvuru sırasında atipik semptom göstermeyen hastaların %42,6'sına (n=103) yatarak tedavi verilmişken, atipik semptom gösteren hastaların %88,5'inde (n=54) yatış ihtiyacı olmuştur. Hastaların atipik semptom gösterme durumlarına göre yatış durumları açısından bir farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Acil servise başvuru sırasında atipik semptom göstermeyen hastaların %76,9'unda (n=186) mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmişken, atipik semptom gösteren hastaların %95,1'inde (n=58) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Hastaların atipik semptom gösterme durumlarına göre mekanik ventilasyon ihtiyaç durumları açısından bir farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Acil servise başvuru sırasında atipik semptom göstermeyen hastaların sadece 2'si (%0,8) ex olmuşken, atipik semptom gösteren hastaların 54'ü (%88,5) ex olmuştur. Hastaların atipik semptom gösterme durumlarına göre mortalite oranları açısından bir farklılık saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 18).

Şekil 5'de acil servise başvuru anında atipik semptom gösterme durumuna göre hastaların sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasını göstermektedir.



Şekil 6. Acil servise başvuru anında atipik semptom gösterme durumuna göre hastaların sağkalımının karşılaştırılması. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmıştır. Mavi çizgi atipik semptom göstermeyen hastaları, yeşil çizgi atipik semptom gösteren hastaları göstermektedir. Sağ sansür taburculuğu ifade etmektedir. Atipik semptom göstermeyen hastalarda maksimum izlem süresi 86 gün, atipik semptom gösteren hastalarda ise maksimum 34 gündür.

Ortalama sağkalım süresi atipik semptom göstermeyen hastalarda 83,2 gün (%95 GA: 79,2-87,2 gün) ve atipik semptom gösteren hastalarda ise 9,2 gün (%95 GA: 6,7-11,7 gün) olarak saptanmıştır. Acil serviste atipik semptom göstermeyen ve gösteren hastalar arasında sağkalım süresi dağılımı açısından fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 5).

ATİPİK SEMPTOM GÖSTEREN VE GÖSTERMEYEN HASTALARDA MEKANİK VENTİLASYON İHTİYACI OLUŞMASINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıklarına göre mekanik ventilasyon ihtiyacı Tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıklarına göre mekanik ventilasyon ihtiyacı

Özellik		Atipik Semptom Göstermeyenler						Atipik Semptom Gösterenler					
		Mekanik Ventilasyon						Mekanik Ventilasyon					
		İhtiyacı				p	İhtiyacı				p		
		Yok		Var			Yok		Var				
		n	%	n	%		n	%	n	%			
Cinsiyet	Kadın	13	13,0	87	87,0	0,002*	1	3,7	26	96,3	0,999**		
	Erkek	43	30,3	99	69,7		2	5,9	32	94,1			
Yaş	65-74 yaş	46	47,9	50	52,1	<0,001*	3	15,8	16	84,2	0,027**		
	75 yaş ve üstü	10	6,8	136	93,2		0	0,0	42	100,0			
Hipertansiyon	Yok	27	25,0	81	75,0	0,538*	3	9,1	30	90,9	0,243**		
	Var	29	21,6	105	78,4		0	0,0	28	100,0			
DM	Yok	40	24,5	123	75,5	0,458*	3	6,1	46	93,9	0,999**		
	Var	16	20,3	63	79,7		0	0,0	12	100,0			
KOAHA	Yok	41	22,0	145	78,0	0,461*	3	6,1	46	93,9	0,999**		
	Var	15	26,8	41	73,2		0	0,0	12	100,0			
KAH	Yok	36	25,7	104	74,3	0,266*	3	9,4	29	90,6	0,239**		
	Var	20	19,6	82	80,4		0	0,0	29	100,0			
SVO	Yok	49	22,5	169	77,5	0,461*	3	5,2	55	94,8	0,999**		
	Var	7	29,2	17	70,8		0	0,0	3	100,0			
KKY	Yok	40	25,8	115	74,2	0,189*	2	6,5	29	93,5	0,999**		
	Var	16	18,4	71	84,8		1	3,3	29	96,7			
Malignite	Yok	52	22,2	182	77,8	0,086**	3	4,9	58	76,9	na**		
	Var	4	50,0	4	50,0		0	-	0	-			
KBY	Yok	51	22,4	177	77,6	0,324**	3	5,1	56	94,9	0,999**		
	Var	5	35,7	9	64,3		0	0,0	2	100,0			
Alzheimer	Yok	48	22,7	163	77,3	0,706*	3	5,6	51	94,4	0,999**		
	Var	8	25,8	23	74,2		0	0,0	7	100,0			
Toplam		56	23,1	186	76,9		3	4,9	58	95,1			

DM: Diabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KAH: Koroner Arter Hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği.

* Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

** Fisher’in kesin testi kullanılmıştır.

Hem atipik semptom gösteren ve hem de göstermeyen hastalarda, komorbid hastalıklar olan hipertansiyon, DM, KOAH, KAH, SVO, KKY, malignite, KBY, Alzheimer hastalığı varlığı ile mekanik ventilasyon ihtiyacı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bununla birlikte, atipik semptom göstermeyen hastalardan kadınların 87'sinde (%87,0) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, erkeklerin 99'unda (%69,7) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom göstermeyen hastalarda kadınlar ve erkekler arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından farklılık vardır ($p=0,002$). Ancak, atipik semptom gösteren hastalardan kadınların 26'sında (%96,3) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, erkeklerin 32'sinde (%94,1) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom gösteren hastalarda kadınlar ve erkekler arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından farklılık yoktur ($p=0,999$).

Atipik semptom göstermeyen hastalardan 65-74 yaş arası olanların 50'sinde (%52,1) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, 75 yaş ve üzeri olanların 136'sında (%93,2) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom göstermeyen hastalarda 65-74 yaş arası olanlar ve 75 yaş ve üzeri olanlar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından farklılık vardır ($p=0,002$). Ayrıca, atipik semptom gösteren hastalardan 65-74 yaş arası olanların 16'sında (%84,2) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, 75 yaş ve üzeri olanların tamamında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom gösteren hastalarda 65-74 yaş arası olanlar ve 75 yaş ve üzeri olanlar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından farklılık yoktur ($p=0,027$) (Tablo 19).

Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların acil servisteki vital bulgularına göre mekanik ventilasyon ihtiyacı Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların acil servisteki vital bulgularına göre mekanik ventilasyon ihtiyacı

Özellik	Atipik Semptom Göstermeyenlerde Mekanik Ventilasyon İhtiyacı		Atipik Semptom Gösterenlerde Mekanik Ventilasyon İhtiyacı	
	OR (%95 GA)	p*	OR (%95 GA)	p*
Vücut sıcaklığı (°C)	1,74 (0,81-3,75)	0,157	na	
Solunum sayısı (soluk/dakika)	0,98 (0,92-1,05)	0,624	1,01 (0,79-1,28)	0,961
SaO ₂ (%)	0,95 (0,92-0,98)	0,003	1,02 (0,92-1,12)	0,700
Kalp atımı (atım/dakika)	1,01 (0,99-1,03)	0,488	0,99 (0,94-1,04)	0,735
Sistolik kan basıncı (mmHg)	1,00 (0,99-1,01)	0,734	0,99 (0,97-1,02)	0,576
Diastolik kan basıncı (mmHg)	1,00 (0,98-1,01)	0,553	0,98 (0,93-1,03)	0,467

* Tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

Hem atipik semptom gösteren ve hem de göstermeyen hastalarda, acil serviste değerlendirilen vital bulguları olan vücut sıcaklığı, solunum sayısı, kalp atımı, sistolik ve diastolik kan basıncı ile ventilasyon ihtiyacı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bununla beraber, atipik semptom göstermeyen hastalarda SaO₂ miktarı arttıkça ventilasyon ihtiyacı gelişme riski azalmaktadır (OR [%95 GA]: 0,95 [0,92-0,98] ve p=0,003). Ancak, atipik semptom gösteren hastalarda SaO₂ miktarı ile ventilasyon ihtiyacı arasında bir ilişki bulunmamaktadır (OR [%95 GA]: 1,02 [0,92-1,12] ve p=0,700) (Tablo 20).

Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların BT özellikleri, yatis durumu, tedavileri ve komplikasyon gelişme durumlarına göre mekanik ventilasyon ihtiyacı Tablo 21’de sunulmuştur.

Tablo 21. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların BT özellikleri, yatış durumu, tedavileri ve komplikasyon gelişme durumlarına göre mekanik ventilasyon ihtiyacı

Özellik	Atipik Semptom Göstermeyenler						Atipik Semptom Gösterenler					
	Mekanik Ventilasyon						Mekanik Ventilasyon					
	İhtiyacı				p	İhtiyacı				p		
	Yok		Var			Yok		Var				
	n	%	n	%		n	%	n	%			
BT’de tipik COVID-19 görüntüsü	Yok	28	31,1	62	68,9	0,024*	0	0,0	27	100,0	0,248**	
	Var	28	18,4	124	81,6		3	8,8	31	91,2		
Yatış durumu	Yok	43	30,9	96	69,1	0,001*	0	0,0	7	100,0	0,999**	
	Var	13	12,6	90	87,4		3	5,6	51	94,4		
Antiagregan tedavi	Yok	1	25,0	3	75,0	0,999**	3	4,9	58	95,1	na	
	Var	55	23,1	183	76,9		-	-	-	-		
Antikoagülan tedavi	Yok	43	30,9	96	69,1	0,001*	0	0,0	7	100,0	0,999**	
	Var	13	12,6	90	87,4		3	5,6	51	94,4		
Kolşisin tedavisi	Yok	54	24,1	170	75,9	0,259**	3	5,4	53	94,6	0,999**	
	Var	2	11,1	16	88,9		0	0,00	5	100,0		
Tocilizumab tedavisi	Yok	56	100,0	0	0,0	<0,001*	3	30,0	7	70,0	0,003**	
	Var	0	0,0	186	100,0		0	0,0	51	100,0		
D vitamini tedavisi	Yok	1	25,0	3	75,0	0,999**	3	4,9	58	95,1	na	
	Var	55	23,1	183	76,9		-	-	-	-		
IVIG tedavisi	Yok	56	23,1	186	76,9	na	0	0,0	7	100,0	0,999**	
	Var	-	-	-	-		3	5,6	51	94,4		
Plazma tedavisi	Yok	56	23,1	186	76,9	na	1	6,7	14	93,3	0,999**	
	Var	-	-	-	-		2	4,3	44	95,7		
Plazmaferez tedavisi	Yok	52	22,2	182	77,8	0,086**	3	5,1	56	94,9	0,999**	
	Var	4	50,0	4	50,0		0	0,0	2	100,0		
Steroid tedavisi	Yok	43	30,9	96	69,1	0,001*	0	0,0	7	100,0	0,999**	
	Var	13	12,6	90	87,4		3	5,6	51	94,4		
Vazopressör tedavisi	Yok	53	23,6	172	76,4	0,769**	1	3,2	30	96,8	0,612**	
	Var	3	17,6	14	82,4		2	6,7	28	93,2		
Tromboembolik olay gelişimi	Yok	56	23,2	185	76,8	0,999**	3	15,0	17	85,0	0,032**	
	Var	0	0,0	1	100,0		0	0,0	41	100,0		
Sitokin fırtınası gelişimi	Yok	56	100,0	0	0,0	<0,001*	3	100,0	0	0,0	<0,001**	
	Var	0	0,0	186	100,0		0	0,0	58	100,0		
Toplam		56	23,1	186	76,9		3	4,9	58	95,1		

IVIG: İntravenöz immunoglobulin.

* Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

** Fisher’in kesin testi kullanılmıştır.

Hem atipik semptom gösteren ve hem de göstermeyen hastalarda, tedavide antiagregan kullanımı, kolşisin kullanımı, D vitamini kullanımı, IVIG kullanımı, plazma kullanımı, plazmaferez kullanımı ve vazopressör ajan kullanımı ile mekanik ventilasyon ihtiyacı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bununla beraber, atipik semptom göstermeyen hastalardan BT’de tipik COVID-19 görüntüsü olmayanların 62’sinde (%68,9) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, BT’de tipik COVID-19 görüntüsü olanların 124’ünde (%1,9) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom göstermeyen hastalarda BT’de tipik COVID-19 görüntüsü olma durumuna göre mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir ilişki vardır ($p=0,024$).

Ancak, atipik semptom gösteren grupta, hastalardan BT’de tipik COVID-19 görüntüsü olmayanların tamamında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, hastalardan BT’de tipik COVID-19 görüntüsü olanların 31’inde (%91,2) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom gösteren hastalardan BT’de tipik COVID-19 görüntüsü olan ve olmayan hastalar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,999$).

Atipik semptom göstermeyen hastalardan ayaktan tedavi görenlerin 96’sında (%69,1) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, yatarak tedavi görenlerin 90’ında (%87,4) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom göstermeyen hastalarda yatarak tedavi durumuna göre mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir ilişki vardır ($p=0,001$).

Ancak, atipik semptom gösteren grupta, ayaktan tedavi görenlerin tamamında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, hastalardan yatarak tedavi görenlerin 51’inde (%94,4) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom gösteren hastalardan ayaktan ve yatarak tedavi gören hastalar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,999$).

Atipik semptom göstermeyen hastalardan antikoagülan tedavi almayanların 96’sında (%69,1) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, antikoagülan tedavi alanların 90’ında (%87,4) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom

göstermeyen hastalarda antikoagölan tedavi kullanan ve kullanmayanlar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir ilişki vardır ($p=0,001$).

Ancak, atipik semptom gösteren grupta, antikoagölan tedavi almayanların tamamında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, antikoagölan tedavi alanların 51'inde (%94,4) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom gösteren hastalardan antikoagölan tedavi alan ve almayanlar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir ilişki yoktur ($p=0,999$).

Atipik semptom göstermeyen hastalardan tocilizumab tedavisi almayanların hiçbirinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olmamışken, tocilizumab tedavisi alanların tamamında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom göstermeyen hastalarda tocilizumab tedavisi kullanan ve kullanmayanlar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir ilişki vardır ($p<0,001$).

Ayrıca, atipik semptom gösteren grupta, tocilizumab tedavisi almayanların 7'sinde (%70,0) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, tocilizumab tedavisi alanların tamamında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom gösteren hastalardan tocilizumab tedavisi alan ve almayanlar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir ilişki saptanmıştır ($p=0,003$).

Atipik semptom göstermeyen hastalardan steroid tedavisi almayanların 96'sında (%69,1) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, steroid tedavisi alanların 90'ında (%87,4) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom göstermeyen hastalarda steroid tedavisi kullanan ve kullanmayanlar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir ilişki vardır ($p=0,001$).

Ancak, atipik semptom gösteren grupta, steroid tedavisi almayanların tamamında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, steroid tedavisi alanların 51'inde (%94,4) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom gösteren hastalardan steroid tedavisi alan ve almayanlar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir ilişki yoktur ($p=0,999$).

Atipik semptom göstermeyen hastalardan tromboembolik olay gelişmeyenlerin 185'inde (%76,8) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, tromboembolik olay gelişenlerin 1'inde (%100,0) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom

göstermeyen hastalarda tromboembolik olay gelişimine göre mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir ilişki yoktur ($p=0,999$).

Ancak, atipik semptom gösteren grupta, hastalardan tromboembolik olay gelişmeyenlerin 17'sinde (%85,0) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuşken, tromboembolik olan gelişenlerin tamamında mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Atipik semptom gösteren hastalardan tromboembolik olay gelişmeyen ve gelişen hastalar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir ilişki saptanmıştır ($p=0,032$).

Hem atipik semptom göstermeyen hem de atipik semptom gösteren hastalarda, sitokin fırtınası gelişmeyenler hiçbirinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olmamışken, sitokin fırtınası gelişenlerin tamamında mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmiştir. Hem atipik semptom gösteren hem de göstermeyen hastalarda sitokin fırtınası gelişimi ile mekanik ventilasyon ihtiyacı arasında bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo 21).

ATİPİK SEMPTOM GÖSTEREN VE GÖSTERMEYEN HASTALARDA MORTALİTEYE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıklarına göre mortalite durumları Tablo 22'de sunulmuştur.

Tablo 22. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların demografik özellikleri ve komorbid hastalıklarına göre mortalite durumu

Özellik		Atipik Semptom Göstermeyenler					Atipik Semptom Gösterenler				
		Mortalite				p	Mortalite				p
		Taburcu		Ex			Taburcu		Ex		
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	100	100,0	0	0,0	0,512**	3	11,1	24	88,9	0,999**
	Erkek	140	98,6	2	1,4		4	11,8	30	88,2	
Yaş	65-74	96	100,0	0	0,0	0,519**	3	15,8	16	84,2	0,667**
	≥75	144	98,6	2	1,4		4	9,5	38	90,5	
	yaş										
Hipertansiyon	Yok	108	100,0	0	0,0	0,054**	4	12,1	29	87,9	0,863**
	Var	132	98,5	2	1,5		3	10,7	25	89,3	
DM	Yok	162	99,4	1	0,6	0,611**	7	14,3	42	85,7	0,327**
	Var	78	98,7	1	1,3		0	0,0	12	100,0	
KOAHA	Yok	185	99,5	1	0,5	0,410**	4	8,2	45	91,8	0,130**
	Var	55	98,2	1	1,8		3	25,0	9	75,0	
KAH	Yok	139	99,3	1	0,7	0,999**	2	6,2	30	93,8	0,241**
	Var	101	99,0	1	1,0		5	17,2	24	82,8	
SVO	Yok	217	99,5	1	0,5	0,189**	6	10,3	52	89,7	0,311**
	Var	23	95,8	1	4,2		1	33,3	2	66,7	
KKY	Yok	155	100,0	0	0,0	0,128**	1	3,2	30	96,8	0,053**
	Var	85	97,7	2	2,3		6	20,0	24	80,0	
Malignite	Yok	232	99,1	2	0,9	0,999**	7	11,5	54	88,5	na
	Var	8	100,0	0	0,0		-	-	-	-	
KBY	Yok	226	99,1	2	0,9	0,999**	7	11,9	52	88,1	0,999**
	Var	14	100,0	0	0,0		0	0,0	2	100,0	
Alzheimer	Yok	210	99,5	10	0,5	0,240**	5	9,3	49	90,7	0,180**
	Var	30	96,8	1	3,2		2	28,6	5	71,4	
Toplam		240	99,2	2	0,8		7	11,5	54	88,5	

DM: Diabetes Mellitus, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KAH: Koroner Arter Hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği.

* Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

** Fisher'in kesin testi kullanılmıştır.

Hem atipik semptom gösteren ve hem de göstermeyen hastalarda, cinsiyet, yaş ve komorbid hastalıklar olan hipertansiyon, DM, KOAH, KAH, SVO, KKY,

malignite, KBY, Alzheimer hastalığı varlığı ile mortalite arasında bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 22).

Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların acil servisteki vital bulgularına göre mortalite durumları Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların acil servisteki vital bulgularına göre mortalite durumları

Özellik	Atipik Semptom Göstermeyenlerde Mortalite		Atipik Semptom Gösterenlerde Mortalite	
	Risk		Risk	
	OR (%95 GA)	p*	OR (%95 GA)	p*
Vücut sıcaklığı (°C)	na		0,91 (0,27-3,07)	0,873
Solunum sayısı (soluk/dakika)	0,68 (0,39-1,17)	0,164	1,04 (0,88-1,22)	0,679
SaO ₂ (%)	0,99 (0,91-1,09)	0,899	0,88 (0,74-1,05)	0,152
Kalp atımı (atım/dakika)	1,03 (0,97-1,09)	0,322	0,99 (0,95-1,02)	0,401
Sistolik kan basıncı (mmHg)	1,01 (0,97-1,05)	0,617	1,01 (0,99-1,04)	0,340
Diastolik kan basıncı (mmHg)	0,91 (0,99-1,09)	0,905	1,01 (0,97-1,06)	0,633

SaO₂: Arteriyel oksijen saturasyonu.

* Tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

Hem atipik semptom gösteren ve hem de göstermeyen hastalarda, acil serviste değerlendirilen vital bulguları olan vücut sıcaklığı, solunum sayısı, SaO₂, kalp atımı, sistolik ve diastolik kan basıncı ile mortalite arasında bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 23).

Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların BT özellikleri, yatış durumu, tedavileri ve komplikasyon gelişme durumlarına göre mortalite durumu Tablo 24'te sunulmuştur.

Tablo 24. Atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastaların BT özellikleri, yatış durumu, tedavileri ve komplikasyon gelişme durumlarına göre mortalite durumu

		Atipik Semptom Göstermeyenler					Atipik Semptom Gösterenler					
Özellik		Mortalite					p	Mortalite				p
		Taburcu		Ex		Taburcu		Ex				
		n	%	n	%	n		%	n	%		
Tipik Covid-19	Yok	90	100,0	0	0,0	0,531**	5	18,5	22	81,5	0,224**	
BT görüntüsü	Var	150	98,7	2	1,3		2	5,9	32	94,1		
Yatış durumu	Yok	139	100,0	0	0,0	0,180**	6	85,7	1	14,3	<0,001**	
	Var	101	98,1	2	1,9		1	1,9	53	98,1		
Antiagregan tedavi	Yok	4	100,0	0	0,0	0,999**	7	11,5	54	88,5	na	
	Var	236	99,2	2	0,8		-	-	-	-		
Antikoagülan tedavi	Yok	139	100,0	0	0,0	0,180**	6	85,7	1	14,3	<0,001**	
	Var	101	98,1	2	1,9		1	1,9	53	98,1		
Kolşisin tedavisi	Yok	222	99,1	2	0,9	0,999**	6	10,7	50	89,3	0,468**	
	Var	18	100,0	0	0,0		1	20,0	4	80,0		
Tocilizumab tedavisi	Yok	56	100,0	0	0,0	0,999**	2	20,0	4	80,0	0,322**	
	Var	184	98,9	2	1,1		5	9,8	46	90,2		
D vitamini tedavisi	Yok	4	100,0	0	0,0	0,999**	7	11,5	54	88,5	na	
	Var	236	99,2	2	0,8		-	-	-	-		
IVIG tedavisi	Yok	240	99,2	2	0,8	na	6	85,7	1	14,3	<0,001**	
	Var	-	-	-	-		1	1,9	53	98,1		
Plazma tedavisi	Yok	240	99,2	2	0,8	na	6	40,0	9	60,0	<0,001**	
	Var	-	-	-	-		1	2,2	45	97,8		
Plazmaferez tedavisi	Yok	232	99,1	2	0,9	0,999**	7	11,9	52	88,1	0,999**	
	Var	8	100,0	0	0,0		0	0,0	2	100,0		
Steroid tedavisi	Yok	139	100,0	0	0,0	0,180**	6	85,7	1	14,3	<0,001**	
	Var	101	98,1	2	1,9		1	1,9	53	98,1		
Vazopressör tedavisi	Yok	223	99,1	2	0,9	0,999**	6	19,4	25	80,6	0,104**	
	Var	17	100,0	0	0,0		1	3,3	29	88,5		
Tromboembolik olay gelişimi	Yok	239	99,2	2	0,8	0,999**	3	15,0	17	85,0	0,674**	
	Var	1	100,0	0	0,0		4	9,8	37	90,2		
Sitokin fırtınası gelişimi	Yok	56	100,0	0	0,0	0,999**	0	0,0	3	100,0	0,999**	
	Var	184	98,9	2	1,1		7	12,1	51	87,9		
Toplam		240	99,2	2	0,8		7	11,5	54	88,5		

BT: Bilgisayarlı tomografi, IVIG: İntravenöz immunoglobulin.

* Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. ** Fisher'in kesin testi kullanılmıştır.

Hem atipik semptom gösteren ve hem de göstermeyen hastalarda, BT’de tipik COVID-19 görüntüsü varlığı, tedavide antiagregan kullanımı, kolşisin kullanımı, tocilizumab kullanımı, D vitamini kullanımı, plazmaferez kullanımı ve vazopressör ajan kullanımı, komplikasyon olarak ise tromboembolik olay gelişimi ve sitokin fırtınası gelişimi ile mortalite arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Bununla beraber, atipik semptom göstermeyen hastalardan ayakta tedavi görenlerin hiçbirisi ex olmamışken, yatarak tedavi görenlerin 2’si (%1,9) ex olmuştur. Atipik semptom göstermeyen hastalarda yatış durumuna göre mortalite açısından bir ilişki yoktur ($p=0,180$). Ancak, atipik semptom gösteren grupta, ayakta tedavi görenlerin 1’i (%14,3) ex olmuşken, yatarak tedavi görenlerin 53’ü (%98,1) ex olmuştur. Atipik semptom gösteren hastalardan ayakta ve yatarak tedavi gören hastalar arasında mortalite açısından bir ilişki vardır ($p<0,001$).

Atipik semptom göstermeyen hastalardan antikoagülan tedavi almayanların hiçbirisi ex olmamışken, antikoagülan tedavi alanların 2’si (%1,9) ex olmuştur. Atipik semptom göstermeyen hastalarda antikoagülan tedavi kullanımına göre mortalite açısından bir ilişki yoktur ($p=0,180$). Ancak, atipik semptom gösteren grupta, antikoagülan tedavi almayanların 1’i (%14,3) ex olmuşken, antikoagülan tedavi alanların 53’ü (%98,1) ex olmuştur. Atipik semptom gösteren hastalardan antikoagülan tedavi alan ve almayanlar arasında mortalite açısından bir ilişki vardır ($p<0,001$).

Atipik semptom göstermeyen hastaların hiçbirinde IVIG tedavisi uygulanmamıştır. Atipik semptom gösteren grupta, IVIG tedavisi almayanların 1’i (%14,3) ex olmuşken, IVIG tedavisi alanların 53’ü (%98,1) ex olmuştur. Atipik semptom gösteren hastalardan IVIG tedavisi alan ve almayanlar arasında mortalite açısından bir ilişki vardır ($p<0,001$).

Atipik semptom göstermeyen hastaların hiçbirinde plazma tedavisi uygulanmamıştır. Atipik semptom gösteren grupta, plazma tedavisi almayanların 9’u (%60,0) ex olmuşken, plazma tedavisi alanların 45’i (%97,8) ex olmuştur. Atipik

semptom gösteren hastalardan plazma tedavisi alan ve almayanlar arasında mortalite açısından bir ilişki vardır ($p<0,001$).

Atipik semptom göstermeyen hastalardan steroid tedavisi almayanların hiçbiri ex olmamışken, steroid tedavisi alanların 2'si (%1,9) ex olmuştur. Atipik semptom göstermeyen hastalarda steroid tedavisi kullanımına göre mortalite açısından bir ilişki yoktur ($p=0,180$). Ancak, atipik semptom gösteren grupta, steroid tedavisi almayanların 1'i (%14,3) ex olmuşken, steroid tedavisi alanların 53'ü (%98,1) ex olmuştur. Atipik semptom gösteren hastalardan steroid tedavisi alan ve almayanlar arasında mortalite açısından bir ilişki vardır ($p<0,001$) (Tablo 24).



TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi ilk vakaların ortaya çıkmasından günümüze kadar ileri yaş kötü prognoz, komplikasyonlar ve ölüm ile ilişkili en güçlü risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Yaş ile birlikte komorbid hastalık oranı yüksek olan bu yaş gurubunda klinik belirtilerin, başvuru şikayetlerinin, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının farklı olabildiği bildirilmektedir [12, 70-72]. Tüm bu bilgiler ile birlikte hem dünyada hem de ülkemizde ileri yaştaki COVID-19 hastalarının değerlendirildiği çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda 65 yaş ve üzeri hastaların ilk başvuru şikâyetleri, klinik bulguları laboratuvar ve görüntüleme parametrelerini araştırdık. Özellikle atipik klinik belirti ve bulgular ile başvuran hastalar ile tipik klinik tablo ile başvuran hastaları karşılaştırarak, atipik klinik tablodaki hastalardaki mortalite ilişkili risk faktörlerini araştırdık.

Zhao ve arkadaşları yaş gurupları < 60 yıl, 60-74 yıl ve ≥ 75 yıl olmak üzere COVID-19 hastalarında yaptıkları çalışmada, ileri yaştaki hastalarda daha yüksek oranda atipik semptomlar görüldüğünü, sekonder enfeksiyon, organ hasarları, immün disfonksiyon ve şok gibi komplikasyonların daha yüksek oranda görüldüğünü rapor etmişlerdir [72].

COVID-19 enfeksiyonu olan 70 yaş ve üzeri hastaların dahil edildiği bir çalışmada ortalama yaş 86 ve kadın oranı %58 olarak bildirilmiştir [73]. Aynı çalışmada ölen ve yaşayan hastaların ortalama yaş ve yaş gurupları arasında istatistiksel fark saptanmamış, yaşayan hastalarda kadın oranı daha yüksek bulunmuştur. 80 yaş ve üzerinde hastaların dahil edildiği bir çalışmada ise ölenlerin yaş ortalaması daha yüksek ve ölen hastalarda erkek hasta oranı daha yüksek bulunmuştur [71]. COVID-19 enfeksiyonu olan 65 yaş ve üzeri hastaların dahil edildiği çalışmamızda ortalama yaş 77,7 yıl ve erkek hasta oranı %58,1'i olarak tespit edilmiştir. İleri yaştaki COVID-19 hastalarının değerlendirildiği çalışmalar ile yaş ve cinsiyet dağılımı oranlarımızın benzer olduğu, bizim çalışmamızda da oldukça ileri yaştaki hastaların yer aldığı ve bu yaş grubunu tam olarak temsil ettiği düşünülmüştür.

Zerah ve arkadaşlarının 70 yaş ve üzerindeki COVID-19 hastalarını dahil ettikleri çalışmalarında hipertansiyon (%67) en sık eşlik eden hastalık olarak tespit

edilmiş, demans (%54), kronik böbrek yetmezliği (%36), atrial fibrillasyon (%30), depresyon (%29), diyabet (%25) ve konjestif kalp yetmezliği (%23) diğer sık tespit edilen komorbid hastalıklar olarak rapor edilmiştir [73]. Ramos-Rincon ve arkadaşlarının 80 yaş ve üzeri hastaları dahil ederek yaptıkları bir çalışmada hipertansiyon (%75), hiperlipidemi (%50,5), kardiyovasküler hastalıklar (%34,4), demans (%30,5) ve diyabet (%25,6) en sık komorbid hastalıklar olarak rapor edilmiştir [71]. Bizim çalışmamızda da hipertansiyon (%53,5) en sık komorbid hastalık olarak saptandı. Diğer sık görülen hastalıklar ise KAH (%43,2), KKY (%38,6), DM (%30) ve KOAH (%22,4) olarak belirlendi. Komorbid hastalık durumunun literatürde yer alan diğer çalışmalar ile benzer olduğu görüldü [74].

İleri yaş grubundaki hastalarda ateş daha az görülebilmekte veya genç COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar ile karşılaştırıldığında ateş düzeyi daha düşük düzeyde, diğer bir deyiş ile daha normale yakın seviyelerde olabilmektedir [72, 75].

Ramos-Rincon ve arkadaşları ileri yaş COVID-19 hastalarında en sık başvuru şikayetlerini nefes darlığı (%61,5) ve öksürük (%61,1) olarak bildirmişlerdir. Yorgunluk/bitkinlik (%37), konfüzyon (%29,4), anoreksi (%21,9) ve ishal (%14,3) diğer sık görülen belirti ve bulgulardır [71]. Aynı çalışmada nefes darlığı ve anoreksi ölen hastalarda daha yüksek iken, ishal yaşayan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda öksürük (%62,7), nefes darlığı (%57,8) ve miyalji (%59,4) en sık başvuru şikayetleri olarak saptandı. Bizim çalışmamızda da genel popülasyon ve ileri yaş çalışmaları ile uyumlu olarak COVID-19 tipik belirti ve bulguların en sık gözlemlenen bulgular olduğu görülmüştür.

COVID-19 enfeksiyonu en sık solunum sistemini etkilenmek ile birlikte diğer sistem ve organlarda etkilenmektedir. Özellikle ileri yaşta ve komorbid hastalıklar varlığında nörolojik fonksiyonlarda bozulma tipik COVID-19 bulguları ile birlikte veya ayrı görülebilmektedir [76]. Nörolojik disfonksiyonlar özellikle ağır klinik seyir gösteren hastalarda daha sık görülmektedir. Helms ve arkadaşları ARDS gelişmiş olan COVID-19 hastalarında beraberinde ensefalopati, belirgin ajitasyon, konfüzyon, akut iskemik stroke ve kortikospinal trakt bulgularının da görüldüğünü bildirmiştir [77]. Bazı çalışmalarda ise hastaların baş ağrısı, baygınlık, yorgunluk, serebral kanama veya serabral infarkt gibi sadece nörolojik bulgular ile başvurabildiği rapor edilmiştir [76].

Duong ve arkadaşları solunum sistemi semptomu olmayan bir hastada halüsinasyon ve dezoryantasyon ile seyreden meningoensefalit olgusu bildirmişlerdir [78]. Diğer çalışmalarda ise Miller Fisher sendromu, polinörit ve ensefalopati klinik tabloları rapor edilmiştir [79, 80].

COVID-19 klinik seyrinde kardiyak komplikasyonların pnömoni kliniği olmaksızın görülebildiği yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir [76]. COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili en sık rapor edilen kardiyovasküler komplikasyon akut miyokard hasarı olarak bildirilmektedir. Kardiyak troponin artışı ile gösterilen akut miyokard hasarının, hastaların % 8-12'sinde görüldüğü çalışmalarda rapor edilmiştir [72, 76]. Diğer sık görülen kardiyovasküler komplikasyonlar ise bradiaritmi, taşiaritmi, akut perikardit, sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, kan basıncı düzensizliği ve miyokardittir [73, 76].

COVID-19 enfeksiyonu seyrinde kardiyovasküler etkilenim içerisinde sık görülen bir diğer komplikasyon da arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar olarak rapor edilmektedir. Bu komplikasyonlar COVID-19 ilişkili koagülopati sürecini işaret etmektedir [81, 82]. Tüm ifade edilen kardiyak bulguların özellikle ileri yaş ve komorbid hastalığı olanlarda daha sık görüldüğü, bu bulguların ağır klinik seyir ile ilişkili olduğu ve mortalite risk faktörleri olarak değerlendirildiği rapor edilmektedir [76].

İleri yaştaki COVID-19 enfeksiyonu olan kişilerde diğer sık görülen atipik bulgulardan bir diğeri; hastaların nöropsikiyatrik ve bilişsel yetilerinde bozulma bulguları olarak rapor edilmektedir [83]. Bu bulguların özellikle daha ileri yaştaki ve komorbid hastalığı olanlarda görüldüğü, tipik COVID-19 bulgularını baskılayabildiği rapor edilmektedir. Bu kapsamda uykusuzluk, depresif duygu durumu, anksiyete, post-travmatik stres bozukluğu, bilişsel yetilerde bozukluk en sık görülen bulgular olarak bildirilmektedir [83, 84].

Atipik semptomlar içerisinde nörolojik fonksiyon bozukluklarının da bulunması nedeni ile detaylı klinik, nörolojik ve elektrofizyolojik incelemeler nörolojik semptomu olan COVID-19 hastalarında yapılmalıdır. Literatürde yer alan veriler nörolojik semptomların COVID-19 hastalarında solunum sistemi belirtileri olmadan da gelişebildiğini göstermektedir [76]. Bu kapsamda özellikle ileri yaştaki

veya komorbid hastalığı bulunanlarda dikkatli olunması ve gerekli değerlendirilmelerin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamız da tipik semptom gösteren 242 hasta ile birlikte atipik klinik bulguları olan 61 hasta tespit edildi. Atipik klinik bulgular olarak kardiyak göğüs ağrısı, genel durum bozukluğu, ekstremitelerde güç kaybı ve ekstrapiramidal bulgular sırası ile %13,9, %17,8, %8,6 ve %6,3 hastada saptandı. Acil servise başvuru sırasında atipik semptom göstermeyen hastaların %42,6'sı yatarak tedavi edilirken, atipik semptom gösteren hastaların %88,5'i hospitalize edilmiştir. Atipik semptom gösterenlerin daha fazla hospitalizasyon ihtiyacı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca atipik semptom gösterenlerde mekanik ventilasyon ihtiyacının daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,001$).

Literatürde yer alan bir çalışmada başvuru sırasında $\text{SaO}_2 <90$, ateş $\geq 37,8$ °C, hipotansiyon varlığı, takipne ve konfüzyon varlığı ölen hastalarda daha yüksek bulunmuştur [71, 76]. Bizim çalışmamızda hastaların başvuru anındaki ateş ortalaması 36.7 °C ve SaO_2 %83.0 olarak bulunmuştur. Yapılan ileri analizde atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastalarda, acil serviste değerlendirilen vital bulguları olan vücut sıcaklığı, solunum sayısı, kalp atımı, sistolik ve diastolik kan basıncı ile ventilasyon ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, atipik semptom göstermeyen hastalarda SaO_2 miktarı arttıkça ventilasyon ihtiyacı gelişme riski istatistiksel olarak azalmaktadır ($p=0,003$). Atipik semptom gösterenlerde ise bu ilişki gösterilememiştir. Bir başka ifade ile atipik semptom varlığında SaO_2 değerine bakılmaksızın ventilasyon ihtiyacı gelişmektedir. Acil serviste COVID-19 hastalarının yeterli ventilasyon ve oksijenizasyonun sağlanması mortaliteyi önlemede etkili olabilmektedir [85]. Ancak nörolojik ve kardiyovasküler sistemin etkilenmesi sonrası ortaya çıkabilen atipik semptomların varlığında, insan vücudu için önemli olan bu sistemlerdeki sorunların, SaO_2 miktarından bağımsız şekilde ventilasyon ihtiyacını arttırabileceğini de akılda tutmak gerekir [86].

Zao ve arkadaşları tüm yaş gruplarını dahil ettikleri bir çalışmada, ileri yaştaki hastalarda buzlu cam görünümü bulgusunun azaldığını, bilateral akciğer tutulumu ile birlikte, kaldırım taşı görünümü, lineer ve retiküler tutulum özelliklerinin daha yüksek

olduğunu bildirmişlerdir [72]. Bu durum tanı sürecindeki gecikmeyi daha da artırmaktadır. Üstelik ileri yaştaki bu hastalarda tanı gecikmesi hastalığın hem toplumda hem de hastane içinde yayılma olasılığını artırmaktadır. Çalışmamızda çekilen toraks BT'lerde hastaların 186'sında (%61,4) tipik COVID-19 görüntüsü saptanmış iken, 117'sinde (%38,6) tipik COVID-19 görüntüsü saptanmamıştır. Bu durum özellikle COVID-19 tanısında yaygın olarak kullanılan PCR testlerin geç sonuçlanması, toraks BT'de tipik bulgularında olmaması durumunda tanının atlanması veya gecikmesine, dolayısı ile yukarıda ifade edildiği üzere hastalığın hem toplumda hem de hastanede yayılmasına neden olabilmektedir [87].

Literatürde yer alan bazı çalışmalarda toraks BT'de tipik COVID-19 bulguları olan hastalarda mortalitenin arttığı bildirilmektedir [71, 88, 89]. Bizim çalışmamızda atipik semptom göstermeyen hastalarda toraks BT de saptanan COVID-19 bulguları varlığı ile ağır hastalık göstergesi olarak kabul edilebilecek mekanik ventilasyon desteği gereksinimi istatistiksel olarak daha yüksektir. Bununla birlikte atipik klinik özellik gösterenlerde toraks BT de COVID-19 bulguları olan veya olmayan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı benzer bulunmuştur. Mortalite risk faktörleri analizinde ise atipik semptom gösteren ve göstermeyen hastalarda toraks BT' de COVID-19 bulguları varlığı ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır. İleri yaştaki hastaları değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda tipik COVID-19 bulguları olan hastalarda, tipik görüntüleme bulguları varlığı ağır klinik hastalık riskinin arttırmaktadır ve bu bulgu literatür ile uyumludur [87].

COVID-19 enfeksiyonu seyrinde özellikle hematolojik, immünolojik ve biyokimyasal testlerden yararlanılarak hastalar değerlendirilmekte ve bazı parametreler hastalığın progresyonunu tahmin etmede kullanılmaktadır. Lenfopeni ve trombositopeni özellikle hastalığın progresyon gösterdiği vakalarda görülmekte ve bazı çalışmalarda mortalite risk faktörü olarak bildirilmektedir [71, 73]. D-dimer ve troponin seviyeleri özellikle YBÜ'de yatan hastalarda yüksek saptanmaktadır ve ARDS, sepsis, sitokin fırtınası, trombüs, myokard infarktüs ve organ yetmezlikleri gelişimi ilişkili risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir [71]. CRP değeri ve prokalsitonin seviyesi özellikle YBÜ'ne yatışı gereken hastalarda yüksek saptanmakta, bu durum hastalığın kötü prognozu ile ilişkilendirilmektedir [71, 73].

Zhao ve arkadaşları yaş gurupları < 60 yıl, 60-74 yıl ve ≥ 75 yıl olmak üzere COVID-19 hastalarında yaptıkları çalışmada, lenfosit ve trombosit sayısının ileri yaş guruplarında düştüğünü, CRP ve prokalsitonin seviyelerinin ise daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [72].

Bizim çalışmamızda lenfosit ortalama değeri $1,85 \times 10^3/\text{UL}$ ve trombosit ortalama değeri $249,20 \times 10^3/\text{UL}$ olarak saptandı. Hastaların prokalsitonin CR değerleri başvuru anında yüksek olarak bulunmuş, sırası ile prokalsitonin ortalama değeri 61,92 ve CRP ortalama değeri 92,27 mg/dl olarak saptanmıştır. Başvuru anındaki laboratuvar ortalama değerlerinin literatürde yer alan diğer çalışmalar ile benzerlik gösterdiği görülmüştür [90, 91].

Bizim çalışmamızda atipik semptom gösteren hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı atipik semptom göstermeyen hastalardan daha yüksek olarak bulunmuştur. Çalışmamızda toplam 56 (%18,5) hasta kaybedilmiştir. Acil servise başvuru sırasında atipik semptom göstermeyen hastaların sadece 2'si (%0,8) ex olmuşken, atipik semptom gösteren hastaların 54'ü (%88,5) ex olmuştur. ($p < 0,001$).

İleri istatistik analizlerde hem atipik özellik göstermeyen hem de atipik klinik seyir bulguları olan hastalarda yaş arttıkça mekanik ventilasyon ihtiyacı arttığı, atipik semptom göstermeyen kadın hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı daha yüksek iken, atipik özellik gösterenlerde cinsiyetin mekanik ventilasyon gereksinimi oranlarını etkilemediği görülmüştür. Cinsiyet ve yaş ile mekanik ventilasyon ihtiyacı analizlerindeki durumdan farklı olarak hem atipik semptom gösteren hem de göstermeyen hastalarda cinsiyet ve yaş ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da yaş arttıkça mekanik ventilasyon desteği gibi ağır hastalık tablosunun yaş ile birlikte arttığı, bu durumun mortalite oranlarına yansımadağı görülmüştür. Bu durum mekanik ventilasyon desteği gibi ileri düzey yoğun bakım gerektiren tedavilerin merkezimizde sağ kalım oranlarını pozitif yönde etkileyecek şekilde efektif ve etkin kullanıldığını düşündürmektedir [92].

Literatürde yer alan bazı çalışmalarda erkek cinsiyet ağır hastalık tablosu ve mortalite risk faktörü olarak saptanır iken bazı çalışmalarda ise her iki cinsiyette benze oranlar olduğu bildirilmektedir [71, 88, 93]. Bu çalışmada literatürde yer alan bazı

çalışmalarda olduğu gibi cinsiyet ile mortalite arasında hem tipik klinik özellik gösteren hastalarda hem de atipik klinik özellik gösteren hastalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlarda çalışmamızın tek merkezde sınırlı sayıda hasta ile yürütölmüş olması ve hastaların iki gurubu ayrılarak ayrı ayrı analiz edilmesinin, dolayısı ile guruplar daha az sayıda hasta düşmesinin etkili olabileceğini düşöndürmektedir.

Mortalite risk faktörleri analizi ile atipik semptom gösteren veya göstermeyen hastalara ayrı ayrı değeriendirilmiş; her iki gurupta acil serviste değeriendirilen vital bulguları ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İleri yaş COVID-19 hastalarının değeriendirildiği bir çalışmada kardiyovasküler hastalık, demans, orta-ağır renal hastalık ve obezite ölen gurupta daha yüksek saptanmış iken, HT, Diyabet, KOAH ve malignite varlığı ölen ve yaşayan hastalarda benzer bulunmuş ,farklılık saptanmamıştır [71].

İleri yaşta COVID-19 enfeksiyonu gelişen kişilerde komplikasyon gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada en sık gelişen komplikasyon ARDS ikinci sırada ise akut böbrek yetmezliği olarak bildirilmiş, diğer bir çalışmada ise ARDS, akut böbrek hasarı ve deliryum en sık görölen komplikasyonlar olarak raporlanmıştır [71, 73]. Ayrıca bu çalışmalarda pulmoner veya sistemik inflamasyon bulgularının mortalite oranlarını arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada tromboemboli ve sitokin fırtınası sırası ile %13,9 ve %80,5 hastada gelişmiştir.

Özellikle sitokin fırtınasının ileri yaştaki ve komorbid hastalarda daha sık görölmesi nedeni ile bizim çalışma verilerimizin literatür ile uyumlu olduğu düşünölmüştür. Bizim çalışmamızda atipik semptom gösteren veya göstermeyen fark etmeksizin sitokin fırtınası saptanmayan hastalar da mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmez iken, her iki gurupta da sitokin fırtınası gelişen tüm hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmiştir.

Hastalarımızda sitokin fırtınası gelişim oranının yüksek olması nedeni ile çalışmamızda yer alan hastalarda tosilizumab (%78,2), steroid (%51,8) ve plazmaferez (%3,3) tedavileri kullanım oranları da yüksek bulunmuştur. Tocilizumab tedavisi ağır hastalık tablosu göstergesi olarak kabul edebileceğimiz mekanik ventilasyon ihtiyacı

olan hastalarda daha yüksektir. Ayrıca antikoagülan, ve steroid tedavisi atipik semptom göstermeyen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda daha yüksektir. Bununla birlikte atipik semptom gösteren hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı ile antiagregan veya steroid tedavisi arasında saptanmamıştır. Çalışmamızda, antiagregan, antikoagülan tedaviler ile birlikte hastalarda kullanılan diğer tedaviler sunulmuş, her iki hasta grubunda mekanik ventilasyon gereksinimi ile ilişki verilmiştir.

Mortalite analizleri atipik semptom gösteren hastalarda antikoagülan tedavinin, IVIG tedavisinin, plazma tedavisinin ve steroid tedavisinin ölen hastalarda daha yüksek oranda kullanıldığını göstermektedir. Atipik semptom göstermeyen hastalarda ise uygulanan tedaviler ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum özellikle atipik semptom gösteren hastalarda COVID-19 enfeksiyonunda kullanılan standart tedavi yaklaşımları dışında farklı tedavi yaklaşımlarının gerekebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda atipik semptom gösteren hastaların dahil edildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bizim çalışmamız sadece tek bir merkezi içermektedir ve bu nedenle literatürde yer alan birçok çalışmadan daha az sayıda hasta içermektedir. Bu nedenle iki grup altında yapılan istatistiksel analizlerin yorumlanmasında hasta sayısının düşük olmasının göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz. Birden fazla merkezin katıldığı, uzun zaman aralığını içeren, daha fazla sayıda hastanın dâhil olduğu kontrollü çalışmalar bizim bulgularımızın daha kapsamlı değerlendirilmesine fırsat sunacaktır.

Ayrıca bizim çalışmamız retrospektif olarak, hasta dosyalarının taranması ile gerçekleştirilmiştir. Birden fazla sayıda hekim değerlendirmelerinin verileri toplanmıştır. Ayrıca hastaların ilk başvuru anındaki bazı daha detaylı belirti ve bulgu sorgulamaları retrospektif dizayn nedeni ile gerçekleştirilememiştir.

İleri yaştaki hastalarda COVID-19 enfeksiyonu semptom ve bulguları gençler ile karşılaştırıldığında atipik seyredabilmekte ve komorbid hastalık oranı yüksek olan bu yaş grubundaki hastalarda tanı süreci gecikebilmektedir. İleri yaştaki hastalar organ yetmezlik tabloları veya immün disfonksiyon bulguları ile başvurabilmektedir. İlk başvuruda mevcut komorbid hastalığın alevlenmesi veya gelişen bir komplikasyonun bulgularına odaklanması tanı gecikmesindeki önemli klinik durumlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenler ile çalışmamızın literatüre katkı sunacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda mortalite için kabul ettiğimiz sonuç değişkeni hastane içi tüm nedeni ölümlerdir. Bununla beraber COVID-19'un uzun dönem etkileri halen önemli bir araştırma alanıdır [102]. Vücudun birçok organ ve sistemini etkileyebilen, “Uzamış COVID” ve “COVID-sonrası Sendrom” tanımları literatüre girmeye başlamıştır [103]. Bu nedenle, hastaneden taburculuk sonrası COVID-19 komplikasyonlarına bağlı veya sekonder gelişen ölümlerin de analiz edildiği çalışmalara da ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Hastalarda en sık saptanan komorbid hastalık hipertansiyondur. Hastaların acil servise başvuru sırasında en sık belirttiği tipik semptom öksürük (%62,7), en sık belirttiği atipik semptom genel durum bozukluğudur (%54). Çalışmaya alınan hastaların %51,8'i yatarak tedavi görmüştür ve yatış süresi ortalaması $6,4 \pm 11,0$ gündür. Çalışmaya alınan hastaların 42'sinde (%13,9) izlem sırasında tromboembolik olay gelişirken, 244'ünde (%80,5) sitokin fırtınası gelişmiştir.

Atipik semptomu olanlar olmayanlara göre 2 kat daha fazla yatarak tedavi edilmiştir. Keza atipik semptomu olanlarda olmayanlara göre daha fazla mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Ayrıca atipik semptomu olanlar olmayanlara göre yaklaşık 100 kat daha fazla ex olmaktadır. Ortalama sağkalım süresi atipik semptom göstermeyen hastalarda 83,2 gün ve atipik semptom gösteren hastalarda ise 9,2 gün olarak saptanmıştır.

Hem atipik semptom göstermeyen hem de gösteren grupta yaş arttıkça mekanik ventilasyon ihtiyacı artmaktadır. Atipik semptom göstermeyenlerde SaO_2 artışı MV ihtiyacı açısından koruyucu olsa da, atipik semptomu olan grupta bu koruyucu özelliğini kaybetmektedir. Atipik semptom varlığında BT'de COVID-19 görünümü, yatarak tedavi olma durumu, tedavide antikoagülan kullanımı ve steroid tedavisinin mekanik ventilasyon ihtiyacı üzerindeki etkisi kaybolmaktadır. Hem atipik göstermeyen hem de gösteren grupta tocilizumab kullananlarda ve tromboembolik olay gelişenlerde ventilasyon ihtiyacı daha fazladır.

Atipik semptom göstermeyenlerde yatak tedavi görenler ve ayakta tedavi görenler arasında, antikoagülan tedavi görenler ve görmeyen arasında ve steroid tedavi görenler ve görmeyenler arasında mortalite açısından risk benzer iken, atipik semptomu olan grupta yatarak tedavi görenler ayakta tedavi görenlere göre, antikoagülan tedavi görenler görmeyenlere göre ve steroid tedavisi görenler görmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yaklaşık 7 kat daha fazla ex olmaktadır. Atipik semptom olmayan grupta IVIG ve plazma tedavileri uygulanmamışken, atipik semptomu olan grupta bu iki tedavi modalitesi uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ölüm olmuştur.

Bu sonuçlar doğrultusunda, COVID-19 saptanan, 65 yaş ve üzeri yaşlı hastaların atipik semptomlar ile acil servise başvurması durumunda acil servis çalışanlarının daha yakın izlem ve risk değerlendirmesi ile olası morbidite ve mortalite risklerinin minimize edilebileceği söylenebilir.

Bu nedenle, acil servis hekimleri ve konsültan hekimlerin bu tür hastaların daha fazla yatış ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olacağını göz önüne alarak tedavi planlamalarını yapmaları gerekmektedir. Ayrıca bu hastaların tedavi sürecini izleyen hekimlerin mortalite açısından yüksek riskleri nedeniyle dikkatli olmaları ve yakın izlem yapmaları hastalar açısından faydalı olacaktır.



KAYNAKÇA

1. Phelan, A.L., R. Katz, and L.O. Gostin, The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *Jama*, 2020. 323(8): p. 709-710.
2. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 2020. 5(4): p. 536-544.
3. Muralidar, S., et al., The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*, 2020. 179: p. 85-100.
4. Zhou, F., et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 2020. 395(10229): p. 1054-1062.
5. Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 497-506.
6. Wang, D., et al., Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 2020. 323(11): p. 1061-1069.
7. Chen, N., et al., Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 507-513.
8. Wu, Z. and J.M. McGoogan, Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 2020. 323(13): p. 1239-1242.
9. Zhou, Y., et al., Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*, 2021. 37(2): p. e3377.

10. Alizadehsani, R., et al., Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients. *J Med Virol*, 2021. 93(4): p. 2307-2320.
11. Akin, L. and M.G. Gozel, Understanding dynamics of pandemics. *Turk J Med Sci*, 2020. 50(SI-1): p. 515-519.
12. Shahid, Z., et al., COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc*, 2020. 68(5): p. 926-929.
13. Zhu, W., et al., Initial clinical features of suspected coronavirus disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *J Med Virol*, 2020. 92(9): p. 1525-1532.
14. Arentz, M., et al., Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *Jama*, 2020. 323(16): p. 1612-1614.
15. Bulut, C. and Y. Kato, Epidemiology of COVID-19. *Turk J Med Sci*, 2020. 50(Si-1): p. 563-570.
16. Cui, J., F. Li, and Z.L. Shi, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 2019. 17(3): p. 181-192.
17. Yu, P., et al., Geographical structure of bat SARS-related coronaviruses. *Infect Genet Evol*, 2019. 69: p. 224-229.
18. Hasöksüz, M., S. Kiliç, and F. Saraç, Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*, 2020. 50(Si-1): p. 549-556.
19. Lu, R., et al., Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020. 395(10224): p. 565-574.
20. SAĞLIK BAKANLIĞI, COVID-19 Rehberi. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>, 2021.
21. Hassan, S.A., et al., Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*, 2020. 12(3): p. e7355.
22. Li, Q., et al., Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, 2020. 382(13): p. 1199-1207.

23. Guan, W.J., et al., Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020. 382(18): p. 1708-1720.
 24. Öztürk, R., Y. Taşova, and A. Ayaz, COVID-19: pathogenesis, genetic polymorphism, clinical features and laboratory findings. *Turk J Med Sci*, 2020. 50(Si-1): p. 638-657.
 25. Yuan, J., et al., Monitoring transmissibility and mortality of COVID-19 in Europe. *Int J Infect Dis*, 2020. 95: p. 311-315.
 26. Liu, Y., et al., The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*, 2020. 27(2).
 27. Cascella, M., et al., Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19), in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
28. Wang, Y., et al., Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*, 2020. 92(6): p. 568-576.
 29. Mizumoto, K., et al., Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*, 2020. 25(10).
 30. Wu, J.T., K. Leung, and G.M. Leung, Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*, 2020. 395(10225): p. 689-697.
 31. Wang, Y., et al., Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis*, 2020. 221(11): p. 1770-1774.
 32. Ruan, Q., et al., Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 2020. 46(6): p. 1294-1297.

33. Ramos-Rincon, J.M., et al., Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021. 76(3): p. e28-e37.
34. Pei, G., et al., Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol*, 2020. 31(6): p. 1157-1165.
35. Tapé, C., et al., COVID-19 in a Patient Presenting with Syncope and a Normal Chest X-ray. *R I Med J* (2013), 2020. 103(3): p. 50-51.
36. Kanne, J.P., et al., Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*, 2020. 296(2): p. E113-e114.
37. Bao, C., et al., Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*, 2020. 17(6): p. 701-709.
38. Akçay, Ş., T. Özlü, and A. Yılmaz, Radiological approaches to COVID-19 pneumonia. *Turk J Med Sci*, 2020. 50(Si-1): p. 604-610.
39. Prokop, M., et al., CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology*, 2020. 296(2): p. E97-e104.
40. Şimşek Yavuz, S. and S. Ünal, Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*, 2020. 50(Si-1): p. 611-619.
41. Gavriatopoulou, M., et al., Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med*, 2021. 21(2): p. 167-179.
42. Parasher, A., COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*, 2021. 97(1147): p. 312-320.
43. Asselah, T., et al., COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol*, 2021. 74(1): p. 168-184.
44. Tarighi, P., et al., A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment. *Eur J Pharmacol*, 2021. 895: p. 173890.

45. Imran, M., et al., Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules*, 2021. 26(19).
46. Mahase, E., Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *Bmj*, 2021. 375: p. n2713.
47. Sinha, P., M.A. Matthay, and C.S. Calfee, Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Internal Medicine*, 2020. 180(9): p. 1152-1154.
48. Ye, Q., B. Wang, and J. Mao, The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*, 2020. 80(6): p. 607-613.
49. Jin, Y., et al., Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 2020. 12(4).
50. Giannis, D., I.A. Ziogas, and P. Gianni, Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*, 2020. 127: p. 104362.
51. Nishiga, M., et al., COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*, 2020. 17(9): p. 543-558.
52. Ronco, C., T. Reis, and F. Husain-Syed, Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*, 2020. 8(7): p. 738-742.
53. Kremer, S., et al., Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology*, 2020. 95(13): p. e1868-e1882.
54. Lersy, F., et al., Cerebrospinal Fluid Features in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Neurological Manifestations: Correlation with Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in 58 Patients. *J Infect Dis*, 2021. 223(4): p. 600-609.
55. Singer, A.J., et al., Cohort of Four Thousand Four Hundred Four Persons Under Investigation for COVID-19 in a New York Hospital and Predictors of ICU Care and Ventilation. *Ann Emerg Med*, 2020. 76(4): p. 394-404.

56. Mandell, L.A., et al., Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 2007. 44 Suppl 2(Suppl 2): p. S27-72.
57. Wasilewski, P.G., et al., COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging - a review. *Pol J Radiol*, 2020. 85: p. e361-e368.
58. Lim, W.S., et al., Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*, 2003. 58(5): p. 377-82.
59. Nguyen, Y., et al., Applicability of the CURB-65 pneumonia severity score for outpatient treatment of COVID-19. *J Infect*, 2020. 81(3): p. e96-e98.
60. Fine, M.J., et al., A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*, 1997. 336(4): p. 243-50.
61. Aujesky, D., et al., Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med*, 2005. 118(4): p. 384-92.
62. Satici, C., et al., Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*, 2020. 98: p. 84-89.
63. Liang, W., et al., Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*, 2020. 180(8): p. 1081-1089.
64. Knight, S.R., et al., Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *Bmj*, 2020. 370: p. m3339.
65. Jiang, F., et al., Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*, 2020. 35(5): p. 1545-1549.

66. Zerah, L., et al., Clinical Characteristics and Outcomes of 821 Older Patients With SARS-Cov-2 Infection Admitted to Acute Care Geriatric Wards. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021. 76(3): p. e4-e12.
67. Speth, M.M., et al., Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020. 163(1): p. 114-120.
68. Annweiler, C., et al., National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis*, 2021. 72(3): p. 490-494.
69. Zhao, W., 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(5): p. 1072-1077.
70. Ulugerger Avci, G., et al., Clinical outcomes of geriatric patients with COVID-19: review of one-year data. *Aging Clin Exp Res*, 2022: p. 1-10.
71. Ramos-Rincon, J.M., et al., Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021. 76(3): p. e28-e37.
72. Zhao, M., et al., Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at different ages. *Aging (Albany NY)*, 2020. 12(11): p. 10070-10086.
73. Zerah, L., et al., Clinical Characteristics and Outcomes of 821 Older Patients With SARS-Cov-2 Infection Admitted to Acute Care Geriatric Wards. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021. 76(3): p. e4-e12.
74. Romero Starke, K., et al., The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Glob Health*, 2021. 6(12).
75. Poco, P.C.E., et al., Divergent: Age, Frailty, and Atypical Presentations of COVID-19 in Hospitalized Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021. 76(3): p. e46-e51.

76. Baj, J., et al., COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med*, 2020. 9(6).
77. Helms, J., et al., Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*, 2020. 382(23): p. 2268-2270.
78. Duong, L., P. Xu, and A. Liu, Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun*, 2020. 87: p. 33.
79. Gutiérrez-Ortiz, C., et al., Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*, 2020. 95(5): p. e601-e605.
80. Filatov, A., et al., Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus*, 2020. 12(3): p. e7352.
81. Lodigiani, C., et al., Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*, 2020. 191: p. 9-14.
82. Poggiali, E., et al., Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Two Complications of COVID-19 Pneumonia? *Eur J Case Rep Intern Med*, 2020. 7(5): p. 001646.
83. Alonso-Lana, S., et al., Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Front Aging Neurosci*, 2020. 12: p. 588872.
84. Zazzara, M.B., et al., Probable delirium is a presenting symptom of COVID-19 in frail, older adults: a cohort study of 322 hospitalised and 535 community-based older adults. *Age Ageing*, 2021. 50(1): p. 40-48.
85. Wilcox, S.R. and A. Condella, Emergency Department Management of Severe Hypoxemic Respiratory Failure in Adults With COVID-19. *J Emerg Med*, 2021. 60(6): p. 729-742.
86. Ng, S.L., et al., Focused Review: Potential Rare and Atypical Symptoms as Indicator for Targeted COVID-19 Screening. *Medicina (Kaunas)*, 2021. 57(2).

87. Alsharif, W. and A. Qurashi, Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography (Lond)*, 2021. 27(2): p. 682-687.
88. Gómez-Belda, A.B., et al., COVID-19 in older adults: What are the differences with younger patients? *Geriatr Gerontol Int*, 2021. 21(1): p. 60-65.
89. Igi, M., et al., Coronavirus Disease (COVID-19): The Value of Chest Radiography for Patients Greater Than Age 50 Years at an Earlier Timepoint of Symptoms Compared With Younger Patients. *Ochsner J*, 2021. 21(2): p. 126-132.
90. Henry, B.M., et al., Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*, 2020. 58(7): p. 1021-1028.
91. Bohn, M.K., et al., Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clin Chem Lab Med*, 2020. 58(7): p. 1037-1052.
92. Chang, R., et al., COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2021. 16(2): p. e0246318.
93. Medetalibeyoglu, A., et al., Older Adults Hospitalized with Covid-19: Clinical Characteristics and Early Outcomes from a Single Center in Istanbul, Turkey. *J Nutr Health Aging*, 2020. 24(9): p. 928-937.
94. Singh, A.K., et al., Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr*, 2021. 15(6): p. 102329.
95. Wang, Z. and L. Yang, In the age of Omicron variant: Paxlovid raises new hopes of COVID-19 recovery. *J Med Virol*, 2021.
96. van Schalkwyk, J.M., Buyer beware: molnupiravir may damage DNA. *Bmj*, 2021. 375: p. n2663.

97. Waters, M.D., et al., Human genetic risk of treatment with antiviral nucleoside analog drugs that induce lethal mutagenesis: The special case of molnupiravir. *Environ Mol Mutagen*, 2022. 63(1): p. 37-63.
98. Zhou, S., et al., β -d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. *J Infect Dis*, 2021. 224(3): p. 415-419.
99. Paxlovid, in *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2012, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda (MD).
100. Mishra, S.K. and T. Tripathi, One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop*, 2021. 214: p. 105778.
101. Mohiuddin, M. and K. Kasahara, Investigating the aggressiveness of the COVID-19 Omicron variant and suggestions for possible treatment options. *Respir Med*, 2022. 191: p. 106716.
102. Crook, H., et al., Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *Bmj*, 2021. 374: p. n1648.
103. Yong, S.J., Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*, 2021. 53(10): p. 737-754.