



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN ABDÜLHAMİD HAN SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**YOğUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN
COVID-19 HASTALARINDA HOROWİTZ VE
ROX İNDEKSİNİN MORTALİTE ÜZERİNE
ETKİSİNİN KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Merve Tanır Kırsoy

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2022



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN ABDÜLHAMİD HAN SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**YOğUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN
COVID-19 HASTALARINDA HOROWİTZ VE
ROX İNDEKSİNİN MORTALİTE ÜZERİNE
ETKİSİNİN KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Merve Tanır Kırsoy

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Kaplan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇ	85
KAYNAKLAR.....	86
ÖZGEÇMİŞ.....	97
EKLER.....	98

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, insani değerleri, hasta yaklaşımı ve akademik yönüyle örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa Kaplan'a,

Bilgi ve birikimiyle uzmanlık eğitim sürecimde emeği olan Dr. Öğr. Üyesi Musa Salmanoğlu ve kliniğimizin tüm değerli öğretim üyelerine,

Tezimin tasarımı ve uygulanması sırasında bana yol gösteren, özverili yardımını ve tecrübelerini esirgemeyen Uzm. Dr. Başak Çakır Güney'e,

Kliniğimizde birlikte çalıştığım, eğitimimde katkıları olan Uzm. Dr. Zeliha Serindağ ve Uzm. Dr. Nurgül Tükel nezdinde her biri çok kıymetli uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın bir önemli anında daha yanımda olamayan, hasretle andığım canım babam Kadir Tanır'a; sonsuz desteklerini her daim arkamda hissettiğim annem, ablam ve abime; beni benden çok düşünen ve hayatı güzelleştiren sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Merve Tanır Kırsoy

KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ACE-2	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COVID-19	: Coronavirus Hastalığı 2019
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FiO₂	: İnspire Edilen Oksijenin Fraksiyonu
HCoV	: İnsan Coronavirüsleri
HFNO	: Yüksek Akımlı Nazal Oksijen
HT	: Hipertansiyon
IG	: İmmunglobulin
IL-1 ve IL-6	: İnterlökin-1 ve İnterlökin-6
IMV	: İnvaziv Mekanik Ventilasyon
IVIG	: İntravenöz İmmünoglobulin
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu Coronavirüsü
MI	: Miyokard Enfarktüsü
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi

NIMV	: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
NIV	: Non-İnvaziv Ventilasyon
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
rRT-PCR	: Gerçek Zamanlı Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüsü
sHLH	: Sekonder Hemofagositik Lenfhistiyositoz
SpO₂ ve SaO₂	: Arteriyel Oksijen Doygunluğu
TMPRSS2	: Tip 2 Transmembran Serin Proteaz
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü-alfa
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	COVID-19’da ölümle ilişkili faktörlerini inceleyen, 17 milyondan fazla hastanın tarandığı bir çalışmada hastalığın şiddetini belirleyen faktörler	8
Tablo 2.	COVID-19’da şiddetli hastalık gelişimi ile ilişki olan laboratuvar parametreleri.....	9
Tablo 3.	Berlin kriterlerine göre ARDS’nin şiddetinin sınıflandırılması	24
Tablo 4.	Olguların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları.....	31
Tablo 5.	Hastaların aldıkları oksijen desteği ve medikal tedavilere göre sınıflandırılması, PCR pozitifliği saptanan ve ölen hastaların oranı	32
Tablo 6.	Katılımcıların YBÜ’ye alınma süresi, YBÜ’de ve hastanede yatış süresi, entübasyon zamanı.....	33
Tablo 7.	Belirlenen üç farklı zamanda ölçülen laboratuvar değerleri ile Horowitz ve Rox skorları	34
Tablo 8.	Komorbitide, solunum destek tedavisi stratejileri ve medikal tedavilerin mortalite ile ilişkisi	37
Tablo 9.	Yaş, entübasyon zamanı ve yatış sürelerinin mortalite ile karşılaştırılması.....	38
Tablo 10.	1.ölçüm, 2.ölçüm ve 3.ölçüm laboratuvar parametreleri, Horowitz ve Rox indeksi değerlerinin mortalite ile ilişkisinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 11.	Horowitz ve Rox indekslerinin mortaliteyi predikte edebileceği anlamlı cut-off değerleri	43
Tablo 12.	Belirlenen günlerde ölçülen değerlerdeki dinamik değişimin mortalite ile ilişkisinin karşılaştırılması	45
Tablo 13.	Komorbitide, solunum destek tedavisi stratejileri, medikal tedavilerle Horowitz ve Rox indekslerinin hastanede kalış süresine etkileri.....	49
Tablo 14.	Komorbitide, solunum destek tedavisi stratejileri, medikal tedavilerle Horowitz ve Rox indekslerinin YBÜ’de kalış süresine etkileri.....	54

Tablo 15. Komorbitide, solunum destek tedavisi stratejileri ve medikal tedavilerin entübasyon ihtiyacı ile ilişkisi.....	59
Tablo 16. Yaş ve yatış sürelerinin entübasyon ile karşılaştırılması	60
Tablo 17. Komorbitide, solunum destek tedavisi stratejileri, medikal tedaviler, Horowitz ve Rox indekslerinin entübasyon zamanı ile ilişkisi	62
Tablo 18. Belirlenen günlerde Horowitz ve Rox ölçümleri arasındaki korelasyon .	67



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Coronavirüsünün şematik gösterimi ve elektron mikroskobunda görünümü	4
Şekil 2.	Semptomatik hastalarda zamana göre immunglobulin seviyeleri	12
Şekil 3.	SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tespitine yönelik teşhis testlerinde zaman içinde tahmini değişim	13
Şekil 4.	Oksijen Disosiasyon eğrisinde SaO_2 ve PaO_2 arasındaki ilişki	25
Şekil 5.	Üç ayrı gün için ölçülen Horowitz ve Rox değerleri için ROC grafiği ...	43
Şekil 6.	Sağ kalan ve ölen hastalarda Lökosit sayısı, D-dimer, procalsitonin ve ferritin değerlerinin değişimi	47
Şekil 7.	Sağ kalan ve ölen hastalarda hemoglobin ve PCO_2 değerlerinin değişimi	47
Şekil 8.	Sağ kalan ve ölen hastalarda trombosit sayısı ve pH değerlerinin değişimi	48
Şekil 9.	Sağ kalan ve ölen hastalarda kreatinin ve HCO_3 değerlerinin değişimi ..	48
Şekil 10.	Sağ kalan ve ölen hastalarda Horowitz ve Rox değerlerinin değişimi	48
Şekil 11.	NIMV ihtiyacı olanlarda ve olmayanlarda hastanede yatış süresi	51
Şekil 12.	Horowitz 2 değeri <114 ve >114 olanlarda hastanede yatış süresi	51
Şekil 13.	Rox 2 değeri $<5,20$ ve $>5,20$ olanlarda hastanede yatış süresi	52
Şekil 14.	Horowitz 3 değeri $<118,50$ ve $>118,50$ olanlarda hastanede yatış süresi	52
Şekil 15.	Rox 3 değeri $<8,50$ ve $>8,50$ olanlarda hastanede yatış süresi	53
Şekil 16.	KBH olanlarda ve olmayanlarda YBÜ'de kalış süresi	56
Şekil 17.	PCR pozitifliği olanlarda ve olmayanlarda YBÜ'de kalış süresi	56
Şekil 18.	IVIG alanlarda ve olmayanlarda YBÜ'de kalış süresi	57
Şekil 19.	Horowitz 2 değeri <114 ve >114 olanlarda YBÜ'de kalış süresi	57

Şekil 20.	Horowitz 3 değeri <118,50 ve >118,50 olanlarda YBÜ’de kalış süresi..58
Şekil 21.	Rox 3 değeri <8,50 ve >8,50 olanlarda YBÜ’de kalış süresi.....58
Şekil 22.	HFNO alan ve almayan hastalarda entübasyon zamanı grafiği 64
Şekil 23.	Horowitz 1 değeri <170 ve >170 olanlarda entübasyon zamanı grafiği..64
Şekil 24.	Rox 1 değeri <5,50 ve >5,50 olanlarda entübasyon zamanı grafiği 65
Şekil 25.	Horowitz 2 değeri <114 ve >114 olanlarda entübasyon zamanı grafiği..65
Şekil 26.	Rox 2 değeri >5,20 ve >5,20 olanlarda entübasyon zamanı grafiği 66
Şekil 27.	Horowitz 3 değeri <118,50 ve >118,50 olanlarda entübasyon zamanı grafiği.....66
Şekil 28.	Rox 3 değeri <8,50 ve >8,50 olanlarda entübasyon zamanı grafiği 67
Şekil 29.	Horowitz 1 - Rox 1 korelasyon grafiği 68
Şekil 30.	Horowitz 2 - Rox 2 korelasyon grafiği 68
Şekil 31.	Horowitz 3 - Rox 3 korelasyon grafiği 69

ÖZET

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN COVID-19 HASTALARINDA HOROWITZ VE ROX İNDEKSİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

AMAÇ: Aralık 2019’da Çin’de ilk vaka bildirilen ve Mart 2020 itibariyle pandemi olarak kabul edilen “Coronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)” dünya genelinde etkinliğini devam ettirmektedir. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) pnömoni gelişmiş COVID-19 hastalarında başlıca komplikasyondur. Hastaların Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ) yatışı ve mekanik ventilasyon ile takibi sıklıkla gerekebilmektedir. Çalışmamızda YBÜ’de takipli bu hastalarda klinik sonuçlar ve mortaliteyle ilişkili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: 20.03.2020 ile 25.01.2021 tarihleri arasında S.B.Ü. Sultan 2. Abdülhamid Han Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi Dahiliye Covid Yoğun Bakım Ünitesinde, COVID-19 tanısı ile yatırılarak tedavi başlanan 210 hastanın tek merkezde toplanan verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların demografik verileri, komorbid hastalıkları, PCR sonuçları, aldıkları solunum destek tedavileri, COVID-19 için aldığı destek ve spesifik tedavileri, yatış sırasında gelişen komplikasyonlar, hastanede ve YBÜ’de yatış süreleri, entübasyon günleri, ölen hastaların yatış 1.gün, entübasyon günü ve ölüm günü parametreleri; taburcu edilen hastalarda ise yatış 1.gün, median gün ve yoğun bakım ünitesinden çıkış günlerinde laboratuvar verileri (tam kan sayımı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, monosit sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, ALT, CRP, D-dimer, prokalsitonin, ferritin, troponin, pH, pCO₂, HCO₃), Rox ve Horowitz indeksleri epikriz bilgileri incelenerek kayıt edildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak belirlenerek analizlerin uygulanmasında SPSS 17.0 programı kullanıldı.

BULGULAR: Hastaların yaşları 23-97 arasında değişmekte, 88’ini (%41) kadınlar 122’sini (%58) erkekler oluşturmaktaydı. Hastaların 185’i (%88) en az bir kronik hastalığa sahipti. HT en sık görülen kronik hastalık olarak saptanmış olup 124 (%59) hastada mevcuttu. Hastaların 126’sı (%60) takip ve tedavileri sırasında eksitus oldu. KBH, malignite, IMV ve NIMV ile mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Eksitus olan hastalar daha yaşlı idi. Sağkalan hastalarda hastanede ve YBÜ’de yatış

süresi anlamlı olarak daha kısa idi. Horowitz ve Rox indeksi belirlenen tüm günlerde mortalite ile ilişkili bulundu ve mortaliteyi predikte edebileceği anlamlı cut-off değerleri araştırıldı. YBÜ'ye kabul gününde bakılan Horowitz 1 için <170, Rox 1 için <5,50; entübasyon günü/ortanca gün bakılan Horowitz 2 için <114, Rox 2 için <5,20 ve eksitus/taburculuk gününde bakılan Horowitz 3 için <118,50 ve Rox 3 için <8,50 bulundu. Horowitz ve Rox ölçümleri arasındaki ilişki incelenerek Horowitz 1 - Rox 1 arasında, Horowitz 2 - Rox 2 arasında ve Horowitz 3 - Rox 3 arasında aynı yönlü güçlü ilişki bulundu.

SONUÇ: Pandemi dönemi hastane yoğun bakım üniteleri için büyük bir yük oluşturur ve bu durum kritik bakım alacak hastaları seçecek etkili indekslere ihtiyacı artırmaktadır. Horowitz ve Rox indeksleri entübasyon ve mortaliteyi göstermede etkindir ve aralarında güçlü ilişki vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Horowitz indeksi, Rox indeksi, P/F oranı, Solunum yetmezliği, Yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

HOROWITZ AND ROX INDEX EFFECTS ON MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS FOLLOWED IN THE INTENSIVE CARE UNIT

OBJECTIVE: "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)," the first case reported in China in December 2019 and accepted as a pandemic as of March 2020, continues its effectiveness worldwide. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is the main complication in patients with COVID-19 who have developed pneumonia. Hospitalization of the patients in the Intensive Care Unit (ICU) and follow-up with mechanical ventilation may be required frequently. In our study, we aimed to evaluate the factors associated with clinical outcomes and mortality in these patients followed in the ICU.

MATERIALS AND METHODS: Data from 210 patients hospitalized with COVID-19 and beginning treatment in the Internal Medicine Covid Intensive Care Unit of Sultan 2. Abdulhamid Han Health Practice and Research Center Hospital were analyzed retrospectively between 20.03.2020 and 25.01.2021. Demographic data of patients, additional comorbid diseases, PCR results, respiratory support treatments they received, support and specific treatments for COVID-19, complications developed during hospitalization, length of stay in hospital and ICU, intubation days, hospitalization days of deceased patients, intubation day of death and day of death parameters; laboratory data (complete blood count, lymphocyte count, neutrophil count, monocyte count, platelet count, creatinine, ALT, CRP, D-dimer, procalcitonin, ferritin, and troponin) were recorded by examining epicrisis information. The significance level was determined as p 0.05 for all analyses, and the SPSS 17.0 program was used in the analysis.

RESULTS: The ages of the patients ranged from 23 to 97, with 88 (41%) women and 122 (58%) men. Of the patients, 185 (88%) had at least one chronic disease. HT was found to be the most common chronic disease and was present in 124 (59%) patients. 126 of the patients (60%) died during the follow-up and treatment. There was a significant correlation between CKD, malignancy, IMV, NIMV, and mortality. Exit patients were older. Surviving patients had significantly shorter hospital and ICU stays. The Horowitz and Rox indexes were found to be associated with mortality on

all specified days, and significant cut-off values to predict mortality were investigated. It was found <170 for Horowitz 1, <5.50 for Rox 1 who was admitted to the ICU on the day of admission; <114 for Horowitz 2, <5.20 for Rox 2 on the day of intubation/median day and <118.50 for Horowitz 3, <8.50 for Rox 3 on the day of death/discharge. By examining the relationship between Horowitz and Rox measurements, a strong correlation was found between Horowitz 1 - Rox 1, Horowitz 2 - Rox 2, and Horowitz 3 - Rox 3.

CONCLUSION: The pandemic period creates a great burden for hospital intensive care units, and this situation increases the need for effective indexes to select patients who will receive critical care. The Horowitz and Rox indices are effective in showing intubation and mortality, and there is a strong relationship between them.

Keywords: COVID-19, Horowitz index, Rox index, P/F ratio, Respiratory failure, Intensive care unit

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mart 2020 itibariyle pandemi olarak kabul edilen COVID-19, etkinliğini küresel salgın olarak günümüzde de devam ettirmektedir. Yayınlanmış veriler, hastanede yatan hastaların %5'inin yoğun bakım ünitesine kabule ihtiyacı olabileceğini ancak yalnızca şiddetli hastalığa sahip olanlar dahil edildiğinde bu oranın yaklaşık %20 olduğunu göstermektedir (1). COVID-19'dan kaynaklanan morbidite ve mortalite çoğunlukla çoklu organ yetmezliğinin eşlik ettiği, solunum yetmezliğine ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)'na bağlanmıştır (1, 2). Dolayısıyla bu hastalarda mortaliteyi ön görebilecek ve erken müdahaleyi sağlayacak parametrelere ihtiyaç vardır. Bu amaçla kullanılan Rox indeksi COVID-19 pnömonisi olan hipoksik hastalarda entübasyon ve mortalite riskini değerlendirmede faydalı görünse de ROX indeksi kesme değerinin faydası ve non-invaziv ventilasyon yöntemleri ile oksijen desteğinin devamı için zamanlama belirsizliğini korumaktadır. Horowitz (PaO_2 / FiO_2) indeksi ise ARDS'li hastalarda tanı ve prognozda etkinliği kanıtlanmış bir parametredir ve COVID-19 hastalarında da etkili olduğu çalışmalarla desteklenmiştir. Çalışmamızda bu indekslerin COVID-19 hastalarında mortaliteyi ön görmedeki etkinliğini değerlendirmeyi ve etkin bir cut-off değeri bulmayı hedefledik. Ayrıca hastanemizde YBÜ'ye kabul edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerini, sonuçlarını ve mortaliteyle ilişkili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

ARDS'nin tanısını koymak ve seyrini takip etmek için, genellikle arteriyel kanülasyon yoluyla elde edilen arteriyel kan gazı analizine ihtiyaç vardır. Bununla birlikte COVID-19 ile ilişkili koagülopati, arteriyel kateter bölgesinde ciddi trombotik komplikasyonlara neden olabilir (3). Kan gazı analizinin olası komplikasyonları ve tekrarlanabilme kısıtlılığı nedeniyle Horowitz indeksinin yerine non-invaziv, hızlı ve kolayca tekrarlanabilen Rox indeksinin kullanılabileceğini düşünerek Horowitz ve Rox indeksinin korelasyonunu değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. CORONAVİRÜSLER

2.1.1. Tarihçe

Coronavirüs adı elektron mikroskobu altında bakıldığında virüs parçacıklarının yüzeyinde görülen “taç benzeri” çıkıntılar nedeniyle, taç veya hale anlamına gelen Latince "korona" kelimesinden türemiştir.

2002 yılına kadar, coronavirüsler öncelikle “soğuk algınlığının” nedenleri olarak algılanıyordu ve genellikle önemli bir halk sağlığı sorunu veya araştırma konusu değildi. 2002 sonbaharında Çin'in Guangdong Eyaletinde, daha sonra Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) olarak adlandırılan bir hastalık olan alışılmadık ve genellikle ölümcül bir pnömoni türü ortaya çıktı ve yayıldı. Temmuz 2003'te bu kısa ama küresel salgının sonunda, beş kıtada 29 ülkede 744'ü ölümcül olan 8.096 vaka kaydedildi (4).

SARS'ın ortaya çıkmasının ardından coronavirüslere yönelik bilimsel ilginin yeniden canlanması, virüslerin saptanması ve tanımlanması için yeni moleküler yöntemlerin geliştirilmesi insanlarda hastalığa neden olan diğer üç coronavirüsün keşfedilmesine yol açtı. Bunlar; NL63, HKU- 1 ve 2012 yılında Suudi Arabistan'da pnömoni saptanan bir hastada izole edilen Orta Doğu Solunum Sendromu Coronavirüsü (MERS-CoV) idi (5). MERS-CoV 2012 yılında, hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ettiği, Arap Yarımadası'nda ortaya çıktı ve 27 ülkeye yayılarak toplam 2.494 kişiye bulaştı ve 858 kişinin ölümüne neden oldu.

Son zamanlarda insanlarda yayılan coronavirüs cinsinden üç zoonotik virüs; Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüsü (SARS-CoV), MERS-CoV ve 2019'da küresel bir pandemik enfeksiyona neden olan Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19)'a neden olan SARS-CoV-2'dir (6). İnsan koronavirüsleri (HCoV) 229E, OC43, NL-63 ve HKU-1 günümüzde insan popülasyonunda endemiktir ve küresel olarak enfeksiyonlara neden olur. SARS-CoV artık insan popülasyonunda yayılmazken MERS-CoV sporadik zoonotik vakalara neden olmaya devam etmekte

ve bazen insanlar arasında kümeler halinde bulaşmalara neden olmaktadır (7). COVID-19 ise küresel salgın olarak etkinliğini devam ettirmektedir.

2.1.2. Virüsün Yapısı ve Sınıflama

Coronavirüsler; Nidovirales takımının Coronaviridae familyası içinde küresel, zarflı, pozitif polariteli tek sarmallı RNA virüsleridir. Karşılaştırmalı genom dizi analizleri temelinde, dört cinse ayrılırlar bunlar; alfakoronavirüs, betakoronavirüs, gammakoronavirüs ve deltakoronavirüs olarak adlandırılırlar (8).

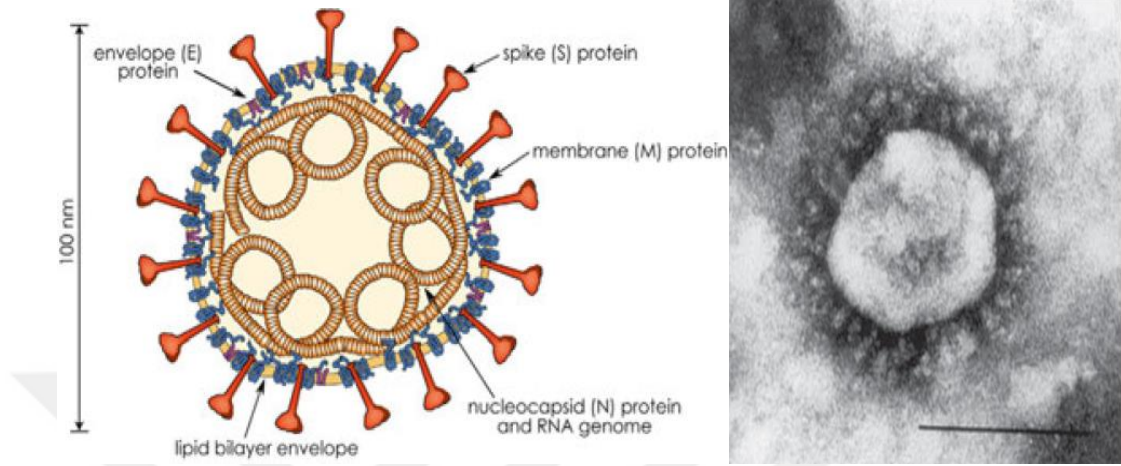
Alfakoronavirüs cinsinden iki virüs türü, HCoV-229E ve HCoV-NL63; Betakoronavirüs cinsinden beş virüs türü HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve MERS-CoV olmak üzere yedi koronavirüs serotipi insanlarda hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Yarasa virüsü olan MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 diğer iki betakoronavirüs'ten genetik olarak biraz uzaktır.

Coronavirüs genomları üç sınıf protein kodlamaktadır, bunlar; yapısal proteinler, yardımcı proteinler ve yapısal olmayan proteinlerdir. Coronavirüslerin başlıca yapısal proteinleri arasında nükleokapsid (N), spike (S), membran (M) ve zarf (E) proteinleri bulunur (7). S proteini; birincil viral bağlayıcı proteindir, virüsün hücre membranı ile füzyonunun ve viral girişin aracısıdır. M proteini, viral birleşmede önemli bir rol oynar. N proteini, genomik viral RNA ile birleşir ve M proteinine bağlanarak stabilize olan sarmal nükleokapsidi oluştur. İçinde S, E ve M proteinlerinin sabitlendiği, konakçıdan türetilen bir lipid çift tabaka viral genom ve sarmal nükleokapsidi çevreler. Transmembran E ve M proteinleri ise virion oluşumunda ve tomurcuklanmasında rol oynar (9).

Alfakoronavirüslerin aksine, betakoronavirüs alt kümesi yapısal olarak daha karmaşıktır ve yaklaşık 1.2 kb büyüklüğünde ek bir gen tarafından kodlanan, hemagglutinin-esteraz proteinleri adı verilen, ek membran glikoproteinlerine sahiptir (10).

Coronavirüs genomları, dört yapısal proteine ek olarak bir dizi yardımcı proteini de kodlar. Yardımcı proteinlerin çoğunun rolleri tam olarak anlaşılmamış ve virüs replikasyonu için in vitro olarak vazgeçilebilir olsalar da, bazı yardımcı

proteinlerin in vivo viral virölansı arttırdığı görülmektedir; örneğin, SARS coronavirüsü, tip I interferon yanıtlarının gelişimini antagonize eden yardımcı proteinleri kodlar (11).



Şekil 1. Coronavirüsün şematik gösterimi ve elektron mikroskobunda görünümü (6, 7)

2.1.3. Hastalıklar ve Konaklar

Coronavirüslerin tamamı yarasalardan orijin alır ve insanlara bulaşmadan önce bir vahşi hayvanı ara konak olarak kullanır. Coronavirüsler belirli organlarla sınırlı değildir, hedef dokular arasında solunum ve enterik sistemin bir çok bölümüne ek olarak sinir sistemi, immün sistem, böbrek ve üreme organları vardır (6).

Soğuk algınlığı coronavirüsleri yetişkinlerdeki tüm akut üst solunum yolu enfeksiyonlarının muhtemelen %5 ile %10'unu oluşturur. Alt solunum yolu enfeksiyonu gibi daha ciddi solunum yolu hastalıklarıyla da ilişkilendirilmiştir ve gastrointestinal semptomlara da neden olabilir (12).

2.2. COVID-19

2.2.1. Epidemiyoloji

Aralık 2019'da Çin'de ilk vaka bildirilen ve Mart 2020 itibariyle pandemi olarak kabul edilen “Coronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)” akut bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır. Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlanan patojen COVID-19'un nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü

(DSÖ) verilerine göre; 27 nisan 2022 itibariyle tüm dünyada 508.827.830 onaylanmış COVID-19 vakası vardır ve bunlardan 6.227.291 kişide ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir (13). Türkiye'deki ilk tespit edilen COVID-19 vakası Sağlık Bakanlığı tarafından 11 Mart 2020 günü açıklanmış ardından ülke çapında yayılmıştır. Geçici olarak 2019-nCoV olarak adlandırılan, bu yeni tanımlanmış insan coronavirüsünün bilinen coronavirüslerle genetik ilişkisinin değerlendirmesi ile SARS virüsü ile aynı alt cinste, ancak farklı dalda bir betacoronavirüs olduğunu gösterilerek SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (14).

2.2.2. Virüsün Hücre İçine Girişi ve Konak Yanıtı

SARS-CoV'da olduğu gibi SARS-CoV-2'nin de hücrelere giriş için reseptör olarak Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) 'yi kullandığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir dolayısıyla konakçı ACE-2 dağılımı viral tropizmi belirler (15, 16). Ayrıca SARS-CoV-2 tarafından, S proteini hazırlamak için kullanılan Tip 2 Transmembran Serin Proteaz (TMPRSS2), SARS-CoV-2'nin hücreye girişi için önemli görünmektedir (17).

Hastaların çoğu, SARS-CoV-2 ile enfeksiyonu sonrası viral yüzey ve internal proteinlere karşı saptanabilir serum antikorları geliştirir (18). Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2'ye özgü CD4 ve CD8 T hücre yanıtlarını tanımlamış olup bu durum humoral bağışıklığın yanı sıra hücresel bağışıklığın da geliştiğini göstermektedir (19, 20).

2.2.3. Varyantlar

Diğer virüslerde olduğu gibi SARS-CoV-2 de zamanla değişime uğrar ancak genomunda meydana gelen çoğu mutasyonun viral fonksiyon üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Belirli varyantlar ise bulaşma veya klinik etkilerine ilişkin kanıtlar nedeniyle endişe verici varyantlar olarak kabul edilir ve DSÖ de bu varyantlar için Yunan alfabesine dayalı etiketler belirlemiştir. Aktif olarak dolaşımda olan SARS-CoV-2 virüslerinin çoğu bu endişe verici varyantları içermektedir. Bunlar Aralık 2020'de Hindistan'da tanımlanan delta ve ilk olarak Botsvana'da ve çok kısa bir süre sonra Kasım 2021'de Güney Afrika'da rapor edilen omicron'dur. Alfa, beta ve gama varyantlarının küresel olarak yaygınlığı azalmıştır. Aralık 2021 sonu itibariyle

omicron, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yeni enfeksiyonların çoğundan sorumlu varyanttır (21).

2.2.4. Bulaşma

Pandemik potansiyeli olan virüslerin sık ve kabul edilen bulaşma yolları, canlı virüsler içeren damlacıkların burun, ağız, gözler veya üst solunum yolu ile temas ettiği “damlacık iletimi” ($>5\ \mu\text{m}$ çapta, $<1\ \text{m}$ mesafede iletilebilir) ve damlacık çekirdeklerinin ($\leq 5\ \mu\text{m}$ çapta, $>1\ \text{m}$ mesafe kat edebilen) duyarlı bireyler tarafından inhale edilmesiyle gerçekleşen "hava yoluyla bulaşma"dır (22).

İnsandan insana yayılma, SARS-CoV-2 bulaşmasının ana biçimidir ve baskın bulaşma yolu solunumdur. Potansiyel bulaşma yolları incelenmesi ile bu salgının en olası nedeninin damlacık yoluyla bulaşma olduğu sonucuna varılmıştır (23). Viral bulaşma genellikle semptomların başlamasından yaklaşık 3 gün önce başlar ve hastanın semptomatik hale gelmesiyle azalır (19).

Aerosoller, havada dağılan ve askıda kalan katı veya sıvı parçacıkların oluşturduğu oluşumlardır. SARS-CoV-2'nin aerosol ve kontamine yüzeyler ile bulaşmasının akla yatkın olduğu görülmektedir, çünkü virüs aerosollerde saatlerce ve yüzeylerde günlerce (bulaş olan yüzeye bağlı olarak) canlı ve bulaşıcı kalabilir (24).

2.2.5. Klinik Özellikler

2.2.5.1. Asemptomatik Enfeksiyonlar

Hiçbir zaman semptom geliştirmeyen, semptom bildirmeyen enfektif hastalar enfeksiyonun asemptomatik bölümünü oluştururlar. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun asemptomatik klinik seyrine oldukça sık rastlanmaktadır. Ancak presemptomatik (pozitif bir test sonucu aldıklarında hiçbir semptomu olmayan ancak sonrasında semptom geliştirenler) hastaların ayrımının çoğu zaman yapılamaması nedeniyle kimin asemptomatik olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ayrıca asemptomatik tanımı, hangi spesifik semptomların değerlendirildiğine bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık gösterebilir.

PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) tabanlı yapılan, presemptomatik ve asemptomatik enfeksiyon arasında ayırım yapmayı mümkün kılan çalışmaların bir derlemesinde; testi pozitif çıkan ve asemptomatik kalan kişilerin oranı %6,3 ila %91,7 arasında değişirken, medyan oran %42,5 saptanmıştır (25).

2.2.5.2. Klinik Bulgular

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, 2019 Coronavirüs Hastalığının olağan kuluçka süresi ortalama 5 gündür ve semptom geliştiren enfekte hastaların büyük çoğunluğunun semptomları 10-14 gün içinde başlamaktadır (26, 27).

COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt edebilecek spesifik semptom veya bulgu yoktur. Yapılan kesitsel çalışmalar ile duyarlılığı %50'nin üzerinde rapor edilen belirti ve semptomlar; öksürük, boğaz ağrısı, ateş, miyalji veya artralji, yorgunluk ve baş ağrısıdır (28); bununla birlikte tek bir semptomdan ziyade semptomlar kümesinin kullanımı duyarlılığı artırabilir. En yaygın semptomların örtüşmesi euler diyagramı ile değerlendirildiğinde, en yaygın semptom kümesi solunum sistemini (öksürük, balgam, nefes darlığı ve ateş) kapsamaktadır (29).

Artan ateş ve prodüktif öksürük post-viral pnömoninin semptomları olabilirken, COVID-19'da tipik olarak prodüktif öksürük olmaksızın kötüleşen dispne dikkat çekmektedir; ayrıca eforla oksijen satürasyon seviyesinde ani bir düşüş, büyük ölçüde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu düşündürmektedir (30).

Tat ve koku kaybı (disguzi ve anosmi) COVID-19 hastalarında diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından daha yaygın olarak görülmesine rağmen tüm semptomlar arasında görülme oranı %10'dan küçüktür (31, 32). Bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal bulgular da görülür ancak sık değildir. Öksürük, ateş, dispne ve görüntülemelerde bilateral opasite ile karakterize pnömoni ise şiddetli hastalıkta en sık görülen tablodur (1).

2.2.5.3. Hastalığın Şiddeti ve Ölüm Oranlarının Spektrumu

Semptomatik enfeksiyonlarda hastalık spektrumu hafif, şiddetli ve kritik olmak üzere sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma gözetilerek yaklaşık 44500 doğrulanmış COVID-19 vakasını içeren bir araştırmada hastalar %81 hafif, %14 şiddetli ve %5

kritik olarak sınıflandırılmış ve genel vaka ölüm oranı %2,3 saptanmıştır (33). Ülkemizde bu çalışma ile yaklaşık aynı zamanlarda Sağlık Bakanlığı'nın düzenlemiş olduğu rehber ile bu oran %2,6 olarak bildirilmiştir. Pandeminin ilerlemesi ve yeni varyantlar ortaya çıkması ile Sağlık Bakanlığı güncel verilerine göre Türkiye'de genel vaka ölüm oranı %0,6'dır (34).

- **Hafif Şiddetli Hastalık:** Hastalığa ait semptomlar mevcut ancak pnömoni yok ya da hafif pnömoni saptanması
- **Şiddetli Hastalık:** Nefes darlığı, solunum frekansı $\geq 30/\text{dk}$, kan oksijen saturasyonu (SpO_2) ≤ 93 , parsiyel oksijen basıncı/ inspire edilen oksijenin fraksiyonu ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) < 300 ve/veya 24-48 saat içerisinde görüntüleme $> 50\%$ akciğer parankim tutulumu
- **Kritik Hastalık:** Hastalığa bağlı olarak solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği gelişmesi

Şiddetli hastalık, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ancak ağırlıklı olarak ileri yaşta veya altta yatan komorbiditeleri olan yetişkinlerde görülür (35). Sadece ileri yaşta olmak başlı başına artan hastane yatışı ve mortalite ile ilişkilidir (36, 37).

Tablo 1. COVID-19'da ölümle ilişkili faktörlerini inceleyen, 17 milyondan fazla hastanın tarandığı bir çalışmada hastalığın şiddetini belirleyen faktörler; (37)

Obezite
Diabetes Mellitus
Şiddetli Astım (oral kortikosteroid ihtiyacı olanlar)
Kronik Akciğer Hastalığı
Kalp Hastalığı
Kronik Karaciğer Hastalığı
Serebrovasküler Hastalık
Nörolojik Hastalıklar ve Demans
Kronik Böbrek Hastalığı [daha düşük glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkili daha büyük tehlike oranı]
Hemodiyaliz veya Son Dönem Böbrek Hastalığı
Otoimmün Hastalıklar (Romatoid Artrit, Lupus veya Sedef Hastalığı)
İmmünosupresif Durumlar
Hematolojik Malignite (son beş yıl içinde öyküsü olanlarda en az 2.5 kat artmış risk)
Solid Organ Maligniteleri
Sigara Kullanımı (hem mevcut hem de eski sigara içimi)

2.2.6. Laboratuvar Bulguları

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında, hastalığın şiddeti ve mortalite ile ilişkilendirilebilen çeşitli laboratuvar parametrelerinde anormallikler görülmektedir. Özellikle lenfopeni olmak üzere sitopeniler, aminotransferaz (AST, ALT), D-dimer, laktat dehidrojenaz (LDH) seviyelerinde artış, yüksek inflamatuvar belirteçler ve koagülasyon testlerinde anormallikler yaygın laboratuvar bulguları arasındadır (38).

1099 hastayı içeren bir çalışmada başvuru sırasında hastaların %83,2'sinde lenfositopeni, %36,2'sinde trombositopeni ve %33,7'sinde lökopeni mevcuttu. Hastaların çoğunda yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri vardı; alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz (CK) ve D-dimer düzeylerinde yükselme daha az yaygındı (1). Şiddetli hastalığı olan ve YBÜ'de takip edilen hastalarda daha belirgin laboratuvar anormallikleri vardı ayrıca prokalsitonin seviyelerinin bu hastalarda yükselme olasılıkları daha fazlaydı (38). D-dimer seviyelerindeki artış ve şiddetli lenfopeni dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar parametreleri, kritik hastalık veya ölümle ilişkilendirilmiştir (39).

Tablo 2. COVID-19'da şiddetli hastalık gelişimi ile ilişki olan laboratuvar parametreleri (40)

D-dimer	>1000 ng/mL (NA: <500 ng/mL)
CRP	>100 mg/L (NA: <8.0 mg/L)
LDH	>245 U/L (NA: 110-210 U/L)
Troponin	>2× normalin üst sınırı (Troponin T için NA: 0-14 ng/L)
Ferritin	>500 mcg/L (NA: kadınlarda 10-200 mcg/L; erkeklerde 30-300 mcg/L)
CK	>2× normalin üst sınırı (NA: 40-150 U/L)
Lenfosit sayısı	<800/microL (≥21 yaş için NA: 1800-7700/microL)

CRP; C-reaktif protein, CK; Kreatin Kinaz, NA; normal aralık

2.2.7. Görüntüleme Bulguları

COVID-19'da Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT)'deki hiçbir bulgu tanı koydurucu ya da ekarte ettirici olmamakla birlikte; BT bulguları genellikle bilateral, multifokal, akciğer alt lob tutulumu ile birlikte periferik bir dağılıma sahip olan buzlu cam opasifikasyonu şeklindedir (41).

Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testinin negatif sonuçlandığı ancak COVID-19'dan yüksek oranda şüphelenilen kişileri, BT görüntülemenin belirleme potansiyeli vardır. Bu nedenle bu kişiler için etkili bir tanı aracı olarak tanımlanmıştır (42). Bununla birlikte Toraks BT'nin semptomların başlangıcından hemen sonra normal olabileceği ve anormalliklerin hastalık seyri boyunca gelişmesinin daha olası olduğu yadsınamaz bir gerçektir (43).

Toraks BT'nin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Şüpheli COVID-19 katılımcılarındaki Toraks BT yorumlarını içeren bir meta-analizde hastalarda Toraks BT'nin havuzlanmış duyarlılığı %89,9 ve havuzlanmış özgüllüğü %61,1 saptanmıştır (44).

2.2.8. Tanı

SARS-CoV-2 pandemisinin dünya çapında etkinliğini şiddetle devam ettirmesi dolayısıyla yeni başlayan ateşi ve/veya solunum semptomları olan herkeste COVID-19 olasılığı düşünülmelidir. Temas öyküsü olan ya da riskli bölgelerde bulunan hastalarda şüphe eşiği özellikle düşük olmalıdır. Başlangıçta, SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastalar asemptomatik olabilir veya çeşitli akut viral ve bakteriyel enfeksiyonlardan ayırt edilemeyen semptomlara sahip olabilirler.

COVID-19 olgularının teşhisi için SARS-CoV-2 RNA'sının özgül dizilerini saptamak üzere yapılan, gerçek zamanlı Reverse Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (rRT-PCR) gibi bir nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) en yaygın kullanılan ve en güvenilir testtir (45). SARS-CoV-2 genom dizisine özel olarak tasarlanması dolayısıyla RT-PCR testlerinin çoğunun özgüllüğü %100'dür. Ancak teknik hatalar ve kontaminasyon nedeniyle ara sıra yanlış pozitif sonuçlar meydana gelebilir (46).

SARS-CoV-2 NAAT için öncelikli tercih edilen numuneler, üst solunum yolu numuneleridir. Bu örnekler orofaringeal sürüntü, nazofaringeal sürüntü, orta konka sürüntüsü, ön nazal sürüntü, tükürük veya kombine nazofaringeal + orofaringeal sürüntü şeklinde elde edilebilir. Trakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj gibi alt solunum yolu örnekleri de kullanılabilir ancak bu numunelerin elde edilmesi daha ağır hastalık tablosu ile gelen hastalarla sınırlı kalabilir.

Doğrulanmış COVID-19 tanılı ve %19'unda şiddetli hastalık olan 205 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, RT-PCR pozitifliği en yüksek bronkoalveolar lavaj numunelerinde (%93), ardından balgam (%72), nazal sürüntü (%63) ve faringeal sürüntü (%32) örneklerinde olmuştur. Pozitifliğin en düşük saptandığı numuneler dışkı (%29) ve kan (%1) iken 72 idrar örneğinin hiçbirinde pozitif sonuç elde edilmemiştir (47). Farklı üst solunum örneklerinden çalışılan RT-PCR testlerinin tanı performansının araştırıldığı bir meta analizde en yüksek duyarlılık (%97) ve özgüllük (%99) kombine nazofaringeal + orofaringeal sürüntülerinde elde edilmiştir (48).

Nazofaringeal sürüntü örneğinde ölçülen viral RNA, semptomatik COVID-19 enfeksiyonu olan çoğu bireyde semptomların birinci gününde saptanabilir hale gelir ve birinci haftasında zirve yapar. Bu pozitiflik 3. haftada azalmaya başlayarak tespit edilemez hale gelir (46). Ancak ciddi hastalığı olan bireylerin solunum örnekleri anlamlı derecede daha yüksek viral yüke sahiptir ve pozitiflik semptomların başlangıcı sonrası 4. haftaya kadar devam edebilir (49). Bununla birlikte "pozitif" bir PCR sonucu yalnızca viral RNA'nın saptandığını gösterir, mutlaka canlı virüsün var olduğu anlamına gelmez. Yapılan bir çalışmada hastalığın başlangıcının 8. gününden sonra virüsü kültürde izole etme girişimleri başarılı olmamıştır (50).

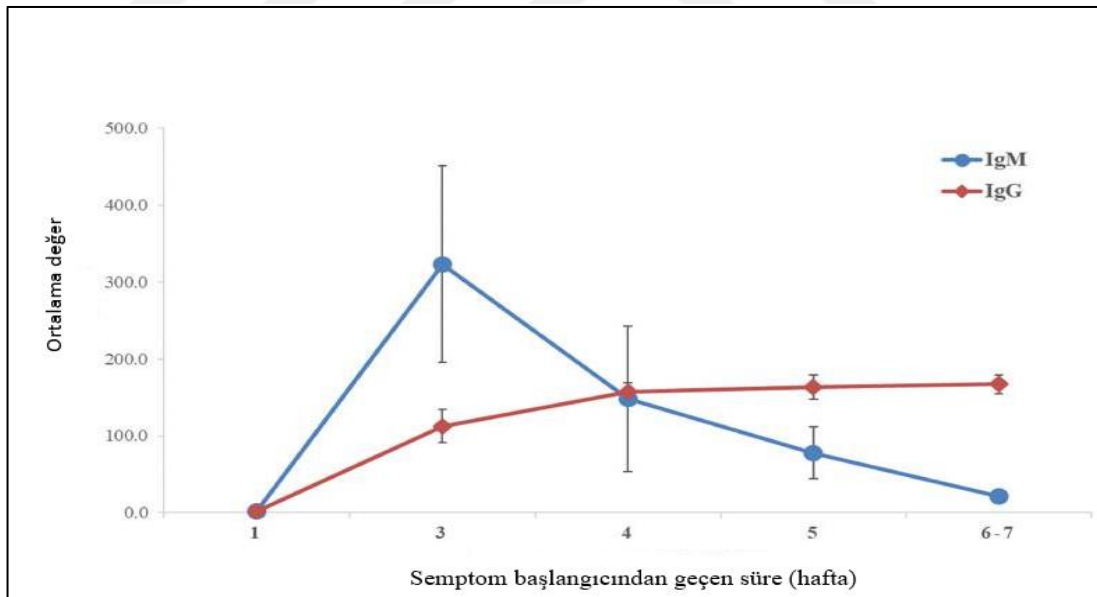
SARS-CoV-2 için pozitif bir NAAT sonucu genellikle COVID-19 tanısını doğrular. İlk test sonucu negatifse ancak COVID-19 şüphesi devam ediyorsa 24 ila 48 saat sonra testin tekrarlanması önerilir.

Herhangi bir nedenle NAAT'ye erişilemediği veya hızlı sonuç alınması gereken durumlarda antijen testleri kullanılabilir. Semptomatik kişilerde, viral yükün fazla olduğu hastalığın ilk haftasında duyarlılıkları en yüksek olmakla birlikte, düşük duyarlılığa sahiptir ve negatif testlerin ek tetkikler ile doğrulanması gerekebilir (51).

Kullanılan numuneler nazofaringeal veya nazal sürüntülerdir, testi gerçekleştirme süresi yaklaşık 1 saattir.

COVID-19 için bir diğer tanı testi seroloji, yani antikor tespitidir. Ancak mevcut enfeksiyonu değil geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Antikor seviyeleri, semptomların başlangıcından 6 gün sonra tespit edilebilir düzeydedir ve zamanla artmaya devam eder. 2. haftanın sonunda %100 duyarlılık ile total antikor seviyesi (IgM ve IgG antikorlarına göre) en duyarlı ve en erken serokonversiyon gösteren testtir (52). Kritik ve kritik olmayan hastalar arasında serokonversiyon süresinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (52).

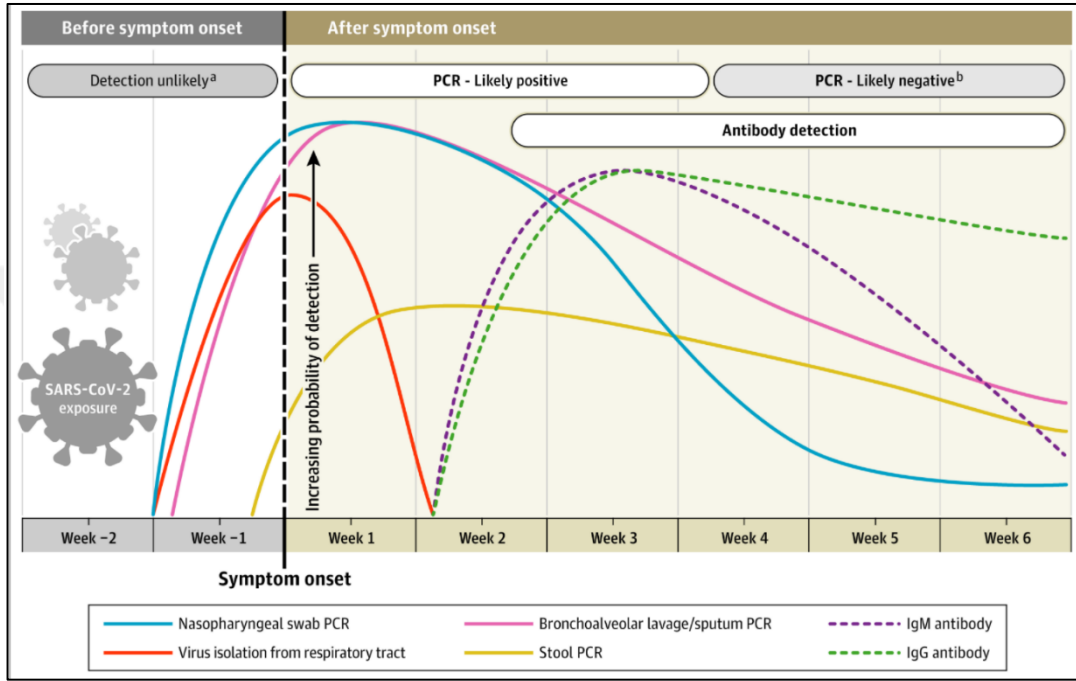
Semptomların başlamasından sonraki 3. ve 4. haftada, tüm hastalarda IgM ve IgG pozitif olarak tespit edilmektedir. 5. hafta itibariyle IgG yükselmeye devam ederken IgM düşmeye başlar ve bu düşüş 7. haftada neredeyse saptanmayacak düzeye gelene kadar devam eder. IgG pozitifliği ise bu sürenin sonunda da devam etmektedir (53).



Şekil 2. Semptomatik hastalarda zamana göre immunglobulin seviyeleri (53)

COVID-19 aşısı, SARS-CoV-2'nin spike proteinine karşı antikorların oluşmasına neden olur dolayısıyla anti-spike antikorunu saptayan serolojik testler enfeksiyon ve aşılama arasında ayırım yapamaz.

SARS-CoV-2'ye karşı antikorların varlığı enfeksiyon insidansını azaltmaktadır ancak seropozitif hastalar içinde düşük antikor titrelerine sahip hastalarda re-enfeksiyon oranı daha yüksektir. Bu durum antikorların büyük ölçüde koruyucu olmasına rağmen, sonraki enfeksiyona karşı etkili bağışıklığı garanti etmediklerini göstermektedir (54).



Şekil 3. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tespitine yönelik teşhis testlerinde zaman içinde tahmini değişim (46)

COVID-19 olduğundan şüphelenilen ve SARS-CoV-2 NAAT'si negatif olan hastalarda, karakteristik laboratuvar veya görüntüleme bulguları COVID-19'un tanısını destekler.

2.2.9. Akut Seyir ve Komplikasyonlar

2.2.9.1. Solunum Yetmezliği

Pnömoni gelişmiş COVID-19 hastalarında Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) başlıca komplikasyondur. Hastalığın ciddi seyirli olduğunun kanıtıdır, hastanın Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'ne yatışı ve mekanik ventilasyon ile takibi gerekebilir. Dispne, semptomatik hastalarda ortalama 5 gün sonra ortaya çıkar ve dispne başlangıcından kısa bir süre sonra ARDS gelişebilir (38).

Engellenmemiş proinflamatuvar sitokin üretimi, sitokin fırtınası olarak adlandırılan bir duruma neden olur. Bir sitokin fırtınasının patofizyolojik mekanizmaları, 1980'lerde tanımlanan ve primordial proinflamatuvar sitokin İnterlökin-1 (IL-1)'in otoindüksiyonuna odaklanan fenomenlere bağlıdır. IL-1, bir amplifikasyon döngüsü sağlayarak kendi gen ekspresyonunu ve Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α) dahil olmak üzere diğer proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyebildiği gibi; başka bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın üretimini güçlü bir şekilde uyararak, sitokin aşırı üretimine katkıda bulunan başka bir amplifikasyon döngüsü sağlar ve sitokin fırtınasını başlatabilir (55).

COVID-19'a bağlı pnömonide enfeksiyonun başlamasında, Tip I ve II pnömositlerin ve alveolar makrofajların ilk enfeksiyonu şüphesiz etkiliyken; başka yerlerde olduğu gibi akciğerde de devam eden düzensiz endotelial fonksiyon da SARS-CoV-2 tahribatına kesinlikle katkıda bulunur. Bozulmuş endotelial bariyer fonksiyonu, alveolar boşlukta protein ve sıvı birikimine neden olarak kanın oksijenlenmesin bozulmasına katkıda bulunabilir. IL-1 salınımı ile, endotelin bütünlüğünün koruyucusu olarak adlandırılan VE-cadherin azalır. Bu bulgular sonucunda görülmüştür ki sitokin fırtınası kapiller kaçışa ve şiddetli COVID-19 vakalarında görülen ARDS tablosunun kötüleşmesine direkt etkilidir (56, 57).

ARDS'ye ilerlemeyi öngören faktörler arasında; ileri yaş (≥ 65 yaş), yüksek ateş (≥ 39 °C), komorbiditeler (hipertansiyon, diyabet vs.), nötrofili, lenfositopeni (ayrıca düşük CD3 ve CD4 T-hücre sayıları), uç organ ilişkili indekslerde artış (örn., AST, üre, LDH), inflamasyonla ilgili indekslerde yükseklik (CRP ve ferritin) ve yüksek pıhtılaşma fonksiyonuyla ilgili göstergeler (PT ve D-dimer) sayılabilmektedir (58).

Akut komplikasyonlar nedeniyle ciddi seyreden COVID-19 hastalarının yoğun bakımda takibi gerekebilir. Kabul oranları ülkeler arasında değişmekle birlikte hastanede yatan hastaların %25'e yakın kısmının yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır (33, 59). Kritik hastalarda ARDS gelişme sıklığı %70'e varan oranlarda yüksek bulunmuştur; ayrıca hayatta kalanlarla karşılaştırıldığında ölen hastalarda ARDS gelişme olasılığı daha yüksektir (38, 60).

COVID-19 ile ilişkili ARDS, bu hastalık nedeniyle ölümlerin büyük kısmını oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda ölüm oranları %12 ile %78 arasında geniş bir aralıkta değişmekle birlikte ortalama %25 ila %50 arasında saptanmıştır. Bununla birlikte kardiyak veya tromboembolik olaylar gibi durumların da mortalitenin nedeni olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Mortalite, SARS-CoV-1 veya MERS olan hastalarda olduğundan daha düşük görünmektedir (35, 38, 39, 59).

Yoğun bakımda takibi gerekli olan kritik hastalarda invaziv mekanik ventilasyon (IMV)'a ihtiyaç duyma oranı yüksektir, bu oran Docherty'nin çalışmasında %55, Struyf'un çalışmasında %79, Grasselli'nin çalışmasında %88 bulunmuştur (28, 29, 59). Türkiye'de yapılan bir çalışmada YBÜ'de takip edilen hastaların %60'ında invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç olmuştur (60).

2.2.9.2. Kardiyak ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar

COVID-19'da miyokard hasarının sıklığı çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır (61). Bu hastalarda miyokard hasarının mekanizmaları tam olarak anlaşılamamakla birlikte sitokin aracılı hasar, oksijen arz-talep dengesizliği, mikrovasküler trombüs oluşumu ve miyokardın doğrudan viral invazyonu ileri sürülen mekanizmalar arasında yer almaktadır (62). Kardiyomiyosit hücrelerinin virüs tarafından doğrudan yaralanmaları SARS-CoV-2 için fonksiyonel bir reseptör olan ACE-2 reseptörleri'nin miyokardta olması dolayısıyladır (63).

Miyokard Enfarktüsünün Dördüncü Evrensel Tanımı, kardiyak troponin konsantrasyonları >99. persentil üst referans limitini miyokard hasarı (akut veya kronik) olarak tanımlar. Dinamik değişiklikleri olan hastalarda akut yaralanma, değişiklik olmayanlarda (<%20 değişiklik) ise kronik yaralanmadan bahsedilir (64).

COVID-19 hastalarında kardiyak troponinde artış ile seyreden miyokardit raporları mevcuttur (65-67), ancak bu hastalarda saptanan troponin artışlarının her zaman miyokardit veya doğrudan şiddetli SARS-COV-2 bağlı olduğu düşünülmemelidir. Bu artışlara neden olabilecek sayısız neden vardır, troponin artışının etiyojisi klinik durum ve anamnez ile birlikte değerlendirilerek saptanabilir.

Herhangi bir hasta için, kardiyak troponin artışları genel olarak şu şekilde sınıflandırılmalıdır; 1) kronik miyokard hasarı 2) akut iskemik olmayan miyokardiyal hasar 3) akut miyokard enfarktüsü (MI).

COVID-19'da direkt SARS-CoV-2 hasarı, stres kardiyomyopati, akut kalp yetmezliği gibi primer kardiyak hastalıklar dışında; kritik hastalık, sepsis ve pulmoner tromboemboli gibi non-kardiyak hastalıklar da akut non-iskemik myokardiyal hasar nedeni olabilir. Kronik myokardiyal hasar ise kronik kalp yetmezliği, kardiyomyopati, hipertansiyon (HT), kronik böbrek hastalığı (KBH) vs. şeklinde örneklendirilebilir. Bununla birlikte troponin yüksekliğinin nedeni akut miyokardiyal enfarktüs olabilir (68).

COVID-19 miyokardiyal hasarın bir sonucu olarak kalp yetmezliği veya mevcut kardiyak disfonksiyonun artışına neden olabilir. Ancak teşhisi tartışmalı ve genellikle zordur (69). Kalp yetmezliği olan hastalarda daha yüksek ACE-2 ekspresyonu vardır, bu da onların SARS-CoV-2'den kaynaklanan miyokard hasarı riskinin yüksekliğini açıklayabilir (63).

Stres kardiyomyopatisi (takotsubo sendromu), ağırlıklı olarak kadınlarda görülen (vakaların %75'inden fazlası) ve genellikle duygusal sıkıntı ile tetiklenen ancak aynı zamanda solunum sıkıntısı ve enfeksiyonlar ile ilişkili olabilen, akut ve geçici bölgesel sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile karakterize bir sendromdur (70). Sitokin salınım sendromuna katekolamin dalgalanmalarının eşlik ettiği gösterilmiş olup (71) bu durum COVID-19'lu hastalarda görülen sitokin fırtınasının (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) aynı mekanizmayla bu hastalarda takotsubo kardiyomyopatisine yatkınlık oluşturduğunu düşündürmektedir.

Çalışmalar, COVID-19'un akut MI riskini artırdığını göstermektedir (72, 73). Modin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MI insidansı, kontrol aralığına kıyasla COVID-19 teşhisinden sonraki 14 gün içinde ≈ 5 kat daha yüksek saptanmıştır (72). Bununla birlikte bu hastalarda akut aterotrombotik plak bozulmasının neden olduğu tip 1 MI'dan ziyade miyokardiyal oksijen arz-talep uyumsuzluğundan (artan miyokardiyal oksijen ihtiyacından ve/veya azalan arzdan) kaynaklanan tip 2 MI sık görülür. İnterlökinler, TNF- α ve katekolaminlerin salınımı dahil olmak üzere akut

enfeksiyona verilen yanıtların yanı sıra hipoksi, asidoz ve hipotansiyon veya hipertansiyonun sonuçları Tip 2 MI için yüksek risk oluşturur (74).

2.2.9.3. Tromboembolik Komplikasyonlar

Hiperkoagülabilitede etkili olan Virchow triadı şiddetli COVID-19 enfeksiyonu için de geçerlidir. Triadın komponentleri endotel hasarı, staz ve pıhtılaşmayı artırıcı durumdur.

Viral enfeksiyonlar, sistemik inflamatuvar yanıtı ortaya çıkarır ve prokoagülan ve antikoagülan homeostatik mekanizmalar arasında bir dengesizliğe sebep olur. Endotel disfonksiyonu, von Willebrand faktör artışı, Toll-like reseptör aktivasyonu ve doku faktörü yolu aktivasyonu gibi çoklu patogenetik mekanizmalar tanımlanmıştır (75, 76). Makrofajlar, monositler, endotelial hücreler, trombositler ve lenfositlerin aktivasyonu ile bunlar arasındaki etkileşimler, viral enfeksiyonların prokoagülan etkisinde kritik bir rol oynamaktadır (76).

COVID-19 hastalarında faktör VIII, von Willebrand faktör ve fibrinojen seviyelerinin artışının hiperkoagülopati durumunu geliştirebileceği düşünülmektedir. Sepsise ek olarak bu hiperpıhtılaşma ve endotel disfonksiyonu pulmoner emboli ve/veya alt ekstremitelerde derin ven trombozu gelişimine katkıda bulunabilir (77).

Endotelial trombotik/fibrinolitik dengedeki değişiklikler, COVID-19 hastalarında da görüldüğü gibi pulmoner damar sisteminde in situ tromboza katkıda bulunur (78). Bu dengedeki bozulma beyin ve distal alt ekstremiteler arasında, koroner dolaşım ve böbrekler de dahil olmak üzere tüm arter yataklarında tromboza neden olabilir. Serebral dolaşımın ven ve arterlerinde tromboza zemin hazırlayabilir, bu da sağlıklı genç insanlarda ani felçlere neden olabilir (56).

Hipoksiye verilen vasküler yanıt; hedef genleri trombüs oluşumunu düzenleyen çeşitli faktörleri içeren, hipoksi ile indüklenebilir transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilir. Hem hayvan hem de insan tromboz modellerinde hipoksik koşullar altında trombüs oluşumu kolaylaştırılmıştır (79). Bu da COVID-19 hastalarında tromboembolik olayların sıklığının nedenlerinden sayılabilir.

2.2.9.4. Nörolojik Komplikasyonlar

Nörolojik komplikasyonların patogeneğinde etkili olduğu düşünölen mekanizmalar; enfeksiyona verilen sistemik yanıt, renin-anjiotensin sistemi disfonksiyonu, bağışıklık sisteminin disfonksiyonu ve sinir sisteminin doğrudan viral istilası olarak sayılabilir.

Miyalji, ensefalopati, baş ağrısı ve baş dönmesi en yaygın görölen komplikasyonlarken iskemik ve hemorajik inme, motor ve duysal bozukluklar, hareket bozuklukları, ataksi ve nöbetler daha nadir görölür (80, 81). Türkiye’de Karataş ve arkadaşları COVID-19 olan 239 hastanın 83’ünde (%34,7) nörolojik semptom tespit etmiştir ve bunlar arasında en sık saptanan semptom %26,7 ile baş ağrısıdır (81).

COVID-19’da nörolojik komplikasyonlar hastanede yatan hastalarda, yatan hastalar arasında da şiddetli hastalığı olanlarda daha yüksek oranda görölmektedir. Bu da esas olarak şiddetli COVID-19’da görölen yüksek ensefalopati sıklığından kaynaklanmaktadır (80). Ensefalopati etiyolojisi multifaktöriyeldir. COVID-19’lu kritik hastalar, diğerk kritik hastalar gibi aynı ensefalopati nedenlerine maruz kalır. Deliryumun yaygın nedenleri arasında toksik metabolik ensefalopati, ilaç etkileri, serebrovasküler hastalık, konvülsif olmayan nöbetler sayılabilir.

Ensefalopati sıklığı yaşlı, erkek ve risk faktörleri (kronik hastalık, nörolojik hastalıklar, önceden psikoaktif ilaç kullanımı vs.) olan hastalarda daha yüksek orandadır (80). Yapılan bir çalışmada YBÜ’de takip edilen 2088 hastanın 1147’sinde (%54,9) deliryum tablosu gelişmiştir. Mekanik ventilasyon, vazopresör, kısıtlama kullanımı, benzodiazepin infüzyonları ve aile ziyaretinin olmaması bu hastalarda yüksek deliryum riski ile ilişkili bulunmuştur (82).

Nörolojik belirtileri olan hastaların hastanede yatış süresi daha uzundur ve özellikle ensefalopatisi olan hastalarda medyan hastanede yatış süresi üç kat daha uzun ve prognoz daha kötüdür (80).

2.2.9.5. İnflamatuvar Komplikasyonlar

Şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda dirençli ateş ile birlikte, yüksek inflamatuvar belirteçler ve yüksek proinflamatuvar sitokinler saptanmıştır. Artmış bir inflamatuvar yanıtı gösteren bu laboratuvar bulguları kritik ve ölümcül hastalıkla ilişkilendirilmiştir (55).

Sekonder hemofagositik lenfositosis (sHLH), çoklu organ yetmezliği ile birlikte fulminan ve ölümcül hipersitokinemi ile karakterize, hiperinflamatuvar bir sendromdur. Yetişkinlerde, sHLH en yaygın olarak viral enfeksiyonlar tarafından tetiklenmektedir. Başlıca özellikleri arasından aralıksız ateş, sitopeniler ve hiperferritinemi yer alır; pulmoner tutulum (ARDS dahil) hastaların yaklaşık %50'sinde görülür (83). Hastalık şiddeti ile ilişkili olarak COVID-19'da sHLH'ye benzeyen şekilde artan bir sitokin profili, mortalitede viral kaynaklı hiperinflamasyonun etkili olabileceğini düşündürmektedir (55).

HScore: sekonder HLH varlığı olasılığı için geliştirilmiştir. 169'dan büyük HS skorları, HLH için %93 duyarlı ve %86 spesifiktir ve %90 hastayı doğru sınıflandırır. HLH tanısı için kemik iliği hemofagositozu zorunlu değildir (84). İmmüsupresyonun mortaliteyi engelleyebileceği subgrubu belirlemek adına şiddetli COVID-19'u olan hastalar laboratuvar parametrelerinin ardışık ölçümdeki değişikliğine bakılarak ve HScore kullanılarak hiperinflamasyon açısından taranmalıdır (55).

2.2.9.6. Sekonder Enfeksiyonlar

COVID-19'da bakteriyel/fungal koenfeksiyonlar oldukça az görülmektedir (85). Yayınlanmış çalışmaların retrospektif bir incelemesinde (n = 3824 hasta), hastanede yatan COVID-19 hastaların sadece %7'sinde bakteriyel koenfeksiyon bulunmuş ve bu durum YBÜ'de takip edilen kritik hastalarda %14'e yükselmiştir (86). Bu meta-analizde Mycoplasma pneumonia (27 doğrulanmış bakterinin %42'si), ardından Pseudomonas aeruginosa (%12) ve Haemophilus influenzae (%12) en sık saptanan bakteriyel patojenlerdir (86).

Hastaneye yatıştan 72 saat sonrasında alınan kültürlerde üremeleri sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar olarak tanımlayan bir çalışmada 350 (%12, n: 3028)

hastada enfeksiyon tanımlandı ve medyan enfeksiyon başlangıcı hastaneye yatışın 16. Gününde idi. Gram-negatif organizmalar tüm enfeksiyonların %58'inden sorumluydu ve hastanede kalış süresi uzadıkça sıklığı artarken, stafilokoklar gram-pozitif organizmaların çoğunluğundan (%57) sorumluydu (87).

Yüksek prokalsitonin ve CRP gibi bakteriyel enfeksiyonla ilişkili olabilecek inflamatuvar belirteçlerin, karşılık gelen bir bakteriyel koenfeksiyon meydana gelmeden COVID-19 hastalarında ortaya çıkabileceğine dair kanıtlar vardır (88). Ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonunu hastaneye başvuran hastalarda atipik bakteriyel pnömoniden, hastanede yatan hastalarda ise hastane kaynaklı ve ventilatörle ilişkili pnömoniden ayırt etmek zor olabilir (35). Bu nedenle, bakteriyel/fungal pnömoni için hastaları ampirik olarak antimikrobiyallerle tedavi etmek mantıksız değildir. Salgın sırasında artan sayıda hastanın ampirik antimikrobiyal tedaviye başlamayı gerektireceği tahmin edilmektedir. Bu nedenle antimikrobiyal yönetim programlarının, ampirik tedavilerin optimal seçimini desteklemeye ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu doğrulandıktan sonra tedavinin hızla azaltılmasına odaklanması önemlidir (85).

806 COVID-19 hastasının bir meta-analizinde hastaların %8'inde bakteriyel ve fungal koenfeksiyonlar rapor edilirken, hastaların %70'inden fazlası ampirik antibakteriyel tedavi almıştır (85).

2.2.9.7. Barotravma

Pulmoner barotravma; subkutan amfizem, pnömotoraks veya pnömomediastinum şeklinde meydana gelebilir.

COVID-19 ile ilişkili ARDS'li hastalarda, diğer ARDS'li hastalara kıyasla mekanik ventilasyonda barotravma riskinde artış olmakla birlikte; çalışmalar göstermektedir ki oranlar %2 ile %40 arasında değişmektedir. IMV uygulanan hastalarda, non-invaziv ventilasyona (NIV) kıyasla oranlar daha yüksektir ve IMV uygulananlarda, barotravmalı COVID-19 olmayan hastalara kıyasla ölüm riski daha yüksektir (89). Daha az sıklıkla da olsa yüksek akımlı nazal oksilen (HFNO) ile takip edilen hastalarda da barotravma görülebilmektedir (89).

2.2.9.8.Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı (ABH)'nın hemodinamik değişikliklerden ve sitokin salınımından mı kaynaklandığı yoksa virüsün ayrıca doğrudan sitotoksositeye mi yol açtığı belirsizliğini korumakla birlikte COVID-19 hastalarında ABH meydana gelebilir.

20 kohortun dahil edildiği 13000 hastayı içeren bir meta-analizde ABH prevalansı %0,5 ila %80,3 aralığında olmak üzere, %17 saptanmıştır ve hastaların %5'inde renal replasman tedavisi gerekmiştir (90). YBÜ'de takip edilen kritik hastaların dahil edildiği çalışmalarda ABH oranı daha artmaktadır (38).

2.2.10. COVID-19'a Özel Tedavi

Tedavi protokolleri hastanede yatış durumuna, hastalığın şiddetine ve hastaya özgü klinik ve laboratuvar parametrelerine bağlı olarak planlanmakla birlikte, COVID-19'da etkili olabilecek çeşitli özel tedaviler tanımlanmıştır. Bu tedaviler arasında antiviraller (Nirmatrelvir-ritonavir, Remdesivir, Molnupiravir vs), monoklonal antikorlar (Bebtelovimab, sotrovimab, casirivimab-imdevimab, bamlanivimab-etesevimab), interferonlar, glukokortikoidler, JAK inhibitörleri (Baricitinib ve tofasitinib), IL-6 (interlökin-6) reseptör blokörleri (tocilizumab ve sarilumab), IL-1 inhibitörleri (anakinra) sayılabilir (91).

COVID-19'un patogenezi nedeniyle, virüsün kendisini hedef alan yaklaşımların (antiviraller, monoklonal antikorlar, interferonlar) enfeksiyon seyrinin erken aşamalarında fayda gösterme olasılığı daha yüksek iken, immün cevabı modüle eden yaklaşımlar hastalık seyrinin daha sonraki aşamalarında daha fazla etkili olabilmektedir.

COVID-19'a bağlı sitokin fırtınasında terapötik seçenekler arasında steroidler, intravenöz immünoglobulin (IVIG), seçici sitokin blokajı (örn., anakinra veya tocilizumab) ve JAK inhibisyonu yer almaktadır (55).

Siemieniuk ve arkadaşlarının yapmış olduğu COVID-19'da ilaç tedavilerini değerlendiren bir meta-analizde standart bakım ile karşılaştırıldığında, kortikosteroidlerin mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı orta düzeyde

kesinlik ile saptanmıştır. IL-6 inhibitörleri mekanik ventilasyon ihtiyacını orta düzeyde kesinlikle azaltmakta ancak mortalite üzerine etkileri belirsizdir (92).

2.2.11. Kritik Hastanın Takibi

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki COVID-19 olanlarda %20'ye varan oranlarda hastaneye yatış gerekliliği oluşturan ciddi hastalık gelişmektedir. YBÜ'nün kabul kriterlerindeki kültürel ve nüfus özelliklerine göre oran değişmekle birlikte, bu hastaların %25 kadarı da YBÜ'ye kabule ihtiyaç duyar (33, 38, 39).

Pandemi ilerledikçe yoğun bakım ünitesine kabul ve kritik hastalarda ölüm oranlarında azalma görülebilmektedir (93). Bunun nedenleri tam olarak bilinmese de solunum yetmezliğinde non-invaziv solunum stratejilerinin potansiyel yararı, (pandeminin erken dönemlerinde, biyogüvenlik yönlerine ilişkin endişeler ve olası entübasyon gecikmeleri NIV kullanımını sınırlamıştır) yeni tedavilerin geliştirilmesi, yoğun bakım ünitesi dışında solunum yönetimi sağlanması sayılabilir (93). Aşılama; ciddi hastalık ve ölümü önlemede etkili olduğundan artan virülans potansiyeline sahip yeni viral suşların etkisi bilinmemektedir.

Non-İnvaziv Solunum Stratejileri; COVID-19 nedeniyle akut hipoksemik solunum yetmezliği olan ve düşük akışlı oksijenin sağlayabileceğinden daha fazla oksijen ihtiyacı olan hastalarda, invaziv olmayan yöntemler olan HFNO ya da NIMV (Noninvaziv Mekanik Ventilasyon) kullanılmaktadır. NIMV etkinliği kanıtlanmış bir komorbidite durumunda öncelikli tercih NIMV olmakla birlikte, ayrı bir endikasyon olmadıkça her ikisi de denenebilir veya iki yöntem arasında geçişler yapılabilir.

NIMV'nin etkinliği kanıtlanmış ve öncelikli tercih olması gereken durumlar; kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenmesi nedeniyle gelişen hiperkapnik solunum yetmezliği, kardiyojenik pulmoner ödem, altta yatan obstrüktif uyku apnesi, obezite hipoventilasyonu veya solunum kas zayıflığıdır. Komorbidite yokluğunda cihazın tolere edilebilirliği ve hasta konforu genellikle belirleyici faktörlerdir.

HFNO, bir hava/oksijen karıştırıcısı, aktif bir nemlendirici, tek bir ısıtmalı devre ve bir nazal arayüz içerir. 60 L/dk'ya kadar akış hızlarında yeterince ısıtılmış ve nemlendirilmiş tıbbi gaz sağlar. Anatomik ölü boşluğun azaltılması sağlayarak

solunum işinin azaltılması, sabit bir fraksiyonda yeterli nemlendirilmiş oksijen inspirasyonu sağlanması ve bir dereceye kadar pozitif ekspirasyon sonu basıncı dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik faydaya sahip olduğu kabul edilir (94). HFNO'nun kullanımı basit, hastaların konuşmaya ve yemeye devam edebilecekleri, daha rahat ve pratik bir destek modu olması; bununla birlikte klinik ve fizyolojik faydaları, hipoksemili hastalarda solunum desteği için ilk basamak müdahale olarak önerilir (95).

Geriye dönük kohortlarda, HFNO kullanım oranları %14 ile %63 arasında değişirken, hastalar %11 ile %56 NIMV ile tedavi edilmiştir (38, 58, 59). Bu modaliteler oksijenasyonu ve/veya dispneyi iyileştirirken, entübasyona ilerlemeyi önlemede başarıyı gösteren verilerin dikkate değer sınırlamaları vardır. Bununla birlikte, pandemi sırasında daha yüksek entübasyon eşiklerine geçilmesiyle IMV oranlarında azalma bildirilmiştir, bu da bazı hastaların noninvaziv yöntemlerle uygun şekilde desteklenmesi durumunda entübasyona ihtiyaç olmayabileceğini düşündürmektedir.

PaO₂/FiO₂ Oranı (Horowitz indeksi); Arteriyel oksijen basıncı/inspire edilen oksijenin fraksiyonudur. Normal bir PaO₂ /FiO₂ oranı 300 ila 500 mmHg arasındadır.

ARDS, günümüzde hala ciddiyetini sürdürmekte olan, COVID-19 nedeniyle ölümlerin büyük kısmını oluşturmaktadır. COVID-19 pandemisi öncesinde de ARDS hastane içi mortalitede büyük bir paya sahiptir ve hastanede toplam ölüm oranlarının %40'ını oluşturduğu düşünülmektedir (96).

ARDS'de mortalite hastalık şiddeti ile artar, hafif ARDS'li hastalarda hastane mortalitesi %35, orta derecede hastalığı olanlarda %40 ve şiddetli ARDS'li hastalarda %46 olarak bildirilmiştir (96). Hipokseminin şiddeti; hafif, orta ve şiddetli ARDS'yi belirleyen parametredir. Horowitz indeksi (P/F oranı) kullanılarak belirlenir.

Alveolden pulmoner kapillerlere difüze oksijenin çoğu kırmızı kan hücrelerindeki hemoglobine bağlanarak (%98), küçük bir miktarı plazmada çözünerek (%2) periferik taşınır. PaO₂ arteriyel kan gazı ile ölçülen, plazmada çözünen oksijen miktarıdır.

Tablo 3. Berlin kriterlerine göre ARDS'nin şiddetinin sınıflandırılması (97)

Sınıflandırma	Oksijenizasyon
Hafif	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$, PEEP veya CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ile
Orta	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$, PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ile
Şiddetli	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$, PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ile

PEEP; Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı

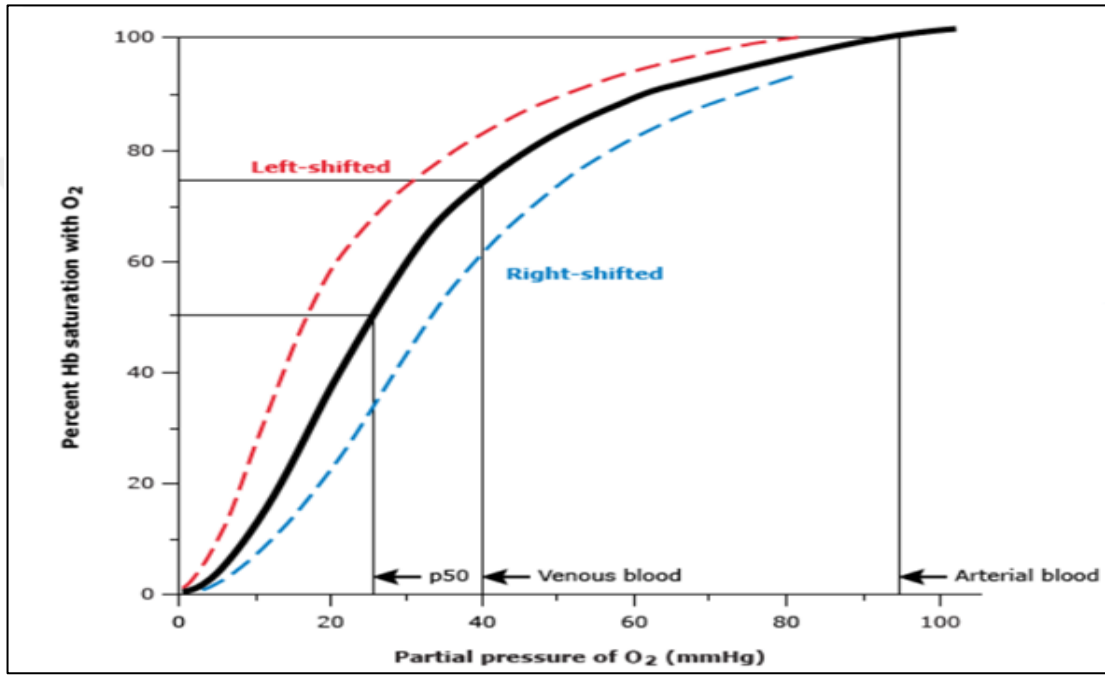
Arteriyel Oksijen Doygunluğu (SaO₂); Arteriyel oksijen doygunluğu SpO₂ ve SaO₂ ile ifade edilir. SaO₂; arteriyel kanda laboratuvar testleri ile kandaki oksihemoglobin (oksijenle doymuş hemoglobin) yüzdesinin doğrudan ölçümü iken, SpO₂ kapiler kandaki doymuş hemoglobin yüzdesinin nabız oksimetri ile invazif olmayan ölçümüdür. Ancak SpO₂, karboksihemoglobin veya methemoglobin gibi hemoglobini doyuran molekülü ölçmez.

SpO₂ ve SaO₂ arasındaki ortalama fark - %0.02 ve farklılıkların standart sapması %2.1 saptanmış ve SpO₂ değerleri yüzde 90 veya daha yüksek olan çoğu hastada, değer gerçek arteriyel satürasyon (SaO₂) referans standardının %2 ila %3 üzerinde veya altındadır (98).

Nabız oksimetrisi, oksijenle doymuş hemoglobin oranını belirlemek için spektrofotometri kullanır. İki ayrı dalga boyundaki ışık, kandaki oksijenli ve oksijensiz hemoglobini aydınlatır. Oksihemoglobin ile oksihemoglobin artı deoksihemoglobin toplamı arasındaki ışık absorbandsının oranı hesaplanır ve tahmini bir periferik arter oksijen satürasyonu (SpO₂) ölçümü elde edilir.

Nabız oksimetreleri, oksihemoglobin ayrışma eğrisine göre PaO₂ ile fizyolojik olarak ilişkili olan SaO₂'yi ölçer. Disosiasyon eğrisi sigmoid bir şekle sahip olduğundan, oksimetri yüksek bazal PaO₂ seviyelerine sahip hastalarda hipoksemi gelişimini saptamada rölatif olarak daha duyarsızdır (99). Yine oksijen-hemoglobin ayrışma eğrisinin şekli nedeniyle, satürasyon %100'e yakınsa PaO₂'deki büyük değişikliklerin SaO₂'de hiçbir değişikliğe neden olmaması dolayısıyla nabız oksimetrisi belirgin hiperoksemiye tespit edemez.

Nabız oksimetresinin ölçümü, cildin yeterli arteriyel perfüzyonuna bağlıdır ve bu nedenle düşük kalp debisi, vazokonstriksiyon veya hipotermi, sensörün gerçek sinyali arka plan gürültüsünden ayırt etmesini zorlaştırabilir (99). Ayrıca, nabız oksimetresi sonuçları, birkaç saniye boyunca sinyal ortalaması alınarak hesaplanır; bu nedenle hipoksemik olayı, meydana geldikten sonra bir dakikaya yakın bir süre boyunca tespit edemeyebilir (99). Bununla birlikte SpO_2/FiO_2 , ARDS'li hastalarda tanıda yararlılığı gösterilen, PaO_2 / FiO_2 ile iyi bir korelasyona sahiptir (100).



Şekil 4. Oksijen Disosiasyon eğrisinde SaO₂ ve PaO₂ arasındaki ilişki

ROX İndeksi; Roca ve arkadaşları tarafından tanımlanan, akut solunum yetmezliği olan pnömonili ve HFNO ile takip edilen hastalarda, HFNO başarısızlığını dolayısıyla entübasyon ihtiyacını ön gördürmekte olan ROX indeksi = $[SpO_2/FiO_2]/\text{solunum hızı}$ formülü ile hesaplanmaktadır (101). Bu çalışma ile akut solunum yetmezliği olan pnömonili hastalarda, HFNO tedavisinin başlangıcından 2, 6 veya 12 saat sonra ölçülen ROX indeksi $\geq 4,88$ 'in tutarlı bir şekilde daha düşük entübasyon riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Yine ARDS ile seyreden COVID-19 pnömonisi olan hastalarda ROX indeksinin etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş ancak eşik değeri çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. Hu ve arkadaşları HFNO tedavisinin başlangıcından 6

saat sonra >5.55'lik bir ROX indeksinin HFNO tedavisi sonuçları için iyi bir öngörücü kapasiteye sahip olduğunu bildirmiş, 5.55'ten büyük bir ROX indeksinin %61,1 duyarlılığa, %84,6 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (102).

COVID-19 hastalarında yapılan başka bir çalışma, HFNO tedavisinin başlangıcından 2, 6 ve 12 saat sonra >3.0 ROX indeksinin, sonraki HFNO tedavisi başarısını belirlemek için %85,3 duyarlılık gösterdiğini ancak HFNO başarısızlığından sonra ölüm oranının yüksek olduğunu saptamıştır (103).

Prakash ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 5 tanesi YBÜ ortamında olmak üzere 8 çalışmayı içeren bir meta-analizde; ROX indeksi incelemesinin oksijen tedavisinin hangi saatinde hesaplandığının indeksin ayırt edici gücü üzerinde anlamlı bir etkisi gözlemlenmezken, kesme değeri >5 kullanan çalışmalarda, ≤5 kesme değerine kıyasla daha yüksek ayırım doğruluğu gösterilmiştir (104). Dahil edilen çalışmalarda kullanılan eşik değeri, homojen ve klinik olarak kabul edilebilir eşik değerinin elde edilmesinde 2,7 ile 5,9 arasında değişmiştir (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

3.1.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Çalışmamıza 20.03.2020 ile 25.01.2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Sultan 2. Abdülhamid Han Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi Dahiliye Covid Yoğun Bakım Ünitesinde, COVID-19 tanısı ile yatırılarak tedavi başlanan 210 hasta dahil edildi. Çalışmamızda ROX indeksi Horowitz indeksi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Bu indekslerin entübasyon ihtiyacını ve mortaliteyi ön görmedeki yararlılığını belirlemek üzere solunum yetmezliği olan, yaşları 23-97 arasında değişen 210 hastanın tek merkezde toplanan verileri retrospektif olarak analiz edildi.

Çalışmaya SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olan hastalar ile başvuru sırasında Toraks BT bulguları radyoloji uzmanları tarafından yapılan değerlendirmede COVID pnömonisi ile uyumlu olan hastalar tanı alarak, dahil edildi (105). Tüm hastalarda Toraks BT görüntülemeye bilateral infiltrasyonlar vardı. RT-PCR yönteminde Rotor-Gene Q (Qiagen, Almanya) cihazı ve Multiplex RT-qPCR (DS Bio ve Nano, Türkiye) tanı kitleri kullanıldı.

Geriye dönük olarak hastaların demografik verileri, ek komorbid hastalıkları, PCR sonuçları, aldıkları solunum destek tedavileri, COVID-19 için aldığı destek ve spesifik tedavileri, yatış sırasında gelişen komplikasyonlar, hastanede ve YBÜ’de yatış süreleri, entübasyon günleri, ölen hastaların yatış 1.gün, entübasyon günü ve ölüm günü parametreleri; taburcu edilen hastalarda ise yatış 1.gün, median gün ve yoğun bakım ünitesinden çıkış günlerinde laboratuvar verileri (tam kan sayımı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, monosit sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, ALT, CRP, D-dimer, prokalsitonin, ferritin, troponin, pH, pCO₂, HCO₃), ROX ve Horowitz indeksleri epikriz bilgileri incelenerek kayıt edilmiştir.

Hastaların Horowitz ile ROX indeksi hesaplanarak kaydedilmiştir. FiO₂ hesaplanırken oda havası için 0,21 kullanılırken dışarıdan oksijen desteği verilen hastalar için de tahmini FiO₂ değeri $21 + (L/dk \text{ oksijen} \times 4) = \% \text{ değer}$ olarak

hesaplanarak 0,21 ile 1 arasında bir ondalık sayı ile ifade edilmiştir. PaO_2/FiO_2 (Horowitz) oranı; arteriyel oksijen basıncı/inspire edilen oksijenin fraksiyonudur. Berlin kriterlerine göre ARDS'nin tanısında ve şiddetinin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Hipoksemi PaO_2 / FiO_2 oranı <300 mmHg olarak tanımlanmıştır (97). ROX indeksi= $[SpO_2/FiO_2]/$ solunum hızı formülü ile hesaplanmıştır (101), SpO_2 kapiler kandaki doymuş hemoglobin yüzdesinin nabız oksimetri ile invaziv olmayan ölçümüdür.

Çalışmamızda yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonunu COVID-19 pnömonisine bağlı akut solunum yetmezliği, hemodinamik instabilite, konfüzyon ya da RT-PCR pozitif hastada gelişen akut koroner sendrom oluşturdu. Akut solunum yetmezliği, solunum hızının dakikada 30'dan fazla olması, solunum sıkıntısı semptomları, oda havasında PaO_2 'nin 60 mm Hg'nin altında olması veya SaO_2 'nin %90'ın altında olması veya solunum desteği ihtiyacı olarak tanımlanmıştır (118). Akut koroner sendrom, MI'nin Dördüncü Evrensel Tanımı'na göre kardiyak biyobelirteçlerin (troponin T) serum seviyeleri 99. persentil üst referans sınırının üzerinde olmasıyla birlikte kardiyak semptom ve/veya elektrokardiyografi ve ekokardiyografide yeni anormalliklerin gösterilmesi olarak tanımlanmıştır (62).

Hastalara uygulanan solunum desteği stratejisinin seçiminde, mekanik ventilasyon yönetiminde, sıvı resusitasyonlarında, medikal tedavi ve vazopressör uygulamalarında, Sağlık Bakanlığının o döneme ait güncel COVID-19 Tedavi Rehberleri esas alınmıştır. Akut koroner sendrom gelişen hastaların tedavi ve yönetimi konsultan kardiyolog ile beraber yürütülmüştür.

YBÜ'de takip edilen bütün hastalar kontrendikasyon olmadıkça venöz tromboembolizmin önlenmesi adına en az profilaktik dozda düşük moleküler ağırlıklı heparin almaktadır, bununla birlikte neredeyse tüm hastalar 12 saatte 1 mg/kg enoksaparin ile terapötik antikoagülasyon almıştır.

Hastaların takibinde 6 L/dk oksijen ihtiyacına kadar nazal kanül kullanılmış, sonrasında rezervuarlı maske ile oksijen desteği sağlanmıştır. 10 L/dk oksijenden daha fazla akımda oksijen verilmesi gerekiyorsa HFNO desteği sağlanmıştır. Bununla birlikte yeterli HFNO cihazı temin edilememesi durumunda rezervuarlı maske ile 10-

15 L/dk oksijen alan hastalar olmuştur. NIMV için oronazal ve tam yüz maskesi kullanılmış, HFNO için en fazla 40 L/dk hızında akım sağlayan Vapotherm cihazları kullanılmıştır.

Çalışmamızın retrospektif doğası nedeniyle hastaların ne zaman invaziv olmayan yöntemlerde başarısız olduklarına ve entübasyona ihtiyaç duyduklarına karar vermek için belirlenmiş bir kriter olmamakla birlikte, karar hastanın klinik durumuna göre değişmektedir ve bireyselleştirilmiştir.

3.1.2. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üzerinde olan
- COVID-19 PCR testi ile tanısı kesinleştirilmiş ya da Sağlık Bakanlığı COVID-19 tanı kılavuzundaki tanı kriterlerini karşılayan spesifik tomografi tutulumu gösteren, yoğun bakım ünitesinde takibi gereken hastalar

3.1.3. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 18 yaş altındaki
- Gebelik durumu olan
- Evre 4 (terminal dönem) malignite öyküsü olan
- Hastane elektronik bilgi sisteminde eksik bilgileri olan hastalar

3.2. İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maximum değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçülen değerlerdeki değişim gruplar arasında Tekrarlayan Ölçümler Analizi ile incelenmiştir. Hastaların sağ kalımlarında etki eden değişkenleri bulmak için Kaplan Meier analizi kullanılmıştır. Anlamlı çıkan değerler için eşik değeri saptamak için ROC analizi uygulanmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde

Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

20.03.2020 ile 25.01.2021 tarihleri arasında COVID-19 pnömonisi nedeniyle YBÜ’de yatırılarak tedavi almış olan 210 hasta değerlendirildi. Hastaların 88’ini (%41) kadınlar 122’sini (%58) erkekler oluşturmaktaydı. Hastaların yaşları 23-97 arasında değişmekteydi ve ortalaması 68,3 olarak bulundu. Hastaların 185’i (%88) en az bir kronik hastalığa sahipti. HT en sık görülen kronik hastalık olarak saptanmış olup 124 (%59) hastada mevcuttu. KBH kategorisindeki 43(%20,4) hastanın 7’si yatış öncesi hemodiyaliz almakta, 1 kişi ise kadavradan renal nakilli idi. Malignite kategorisindeki 28(%13,3) hastanın 7 tanesi hematolojik maligniteye sahipti. Sınıflandırılmayan ek hastalıklar kategorisinde; kronik karaciğer hastalığı, tiroid hastalıkları, romatolojik hastalıklar, demans dahil nörolojik hastalıklar, ritim bozuklukları, pulmoner tromboemboli dahil edilmiştir. Hastaların diğer ek hastalıkları ve demografik verileri tabloda sunulmuştur (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların demografik özellikleri ve komorbid hastalıkları

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=210)
Yaş, (ortalama $\pm$ SS)	68,38 $\pm$ 15,04
Kadın cinsiyet, n (%)	88 (41,9)
Erkek cinsiyet, n (%)	122 (58,1)
Ek hastalıklar, n (%)	
≥ 1 ek hastalık	185 (88)
HT	124 (59)
DM	72 (34,2)
KBH	43 (20,4)
KKY	42 (20)
İKH	52 (24,7)
Astım	8 (3,8)
KOAH	29 (13,8)
SVO	15 (7,1)
Malignite Öyküsü	28 (13,3)
Diğer	90 (42,8)

HT; Hipertansiyon, DM; Diabetes Mellitus, KBH; Kronik Böbrek Hastalığı, KKY; Konjestif kalp yetmezliği, İKH; İskemik Kalp Hastalığı, KOAH; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, SVO; Serebrovasküler Olay SS; Standart sapma

Hastalar tedavileri sırasında aldıkları oksijen desteğine göre gruplandırıldı. Çalışmaya YBÜ’de takip edilen hastalar dahil edildiği için tüm hastalar en azından standart oksijen tedavisi almaktadır. Hastalar 6L/dk akım hızlarına kadar nazal kanül ile daha yüksek oksijen ihtiyacı olması durumunda rezervuarlı maske ile oksijen

desteği aldılar. Buna rağmen dispnesi devam edenler non-invaziv veya invaziv yöntemlerle oksijen desteği aldı. HFNO ihtiyacı olan 86 (%40,9), NIMV ihtiyacı olan 75 (%35,7), IMV ihtiyacı olan hasta sayısı ise 129 (%61,4) idi. Hastaların tedavileri, Sağlık Bakanlığının o döneme ait güncel tedavi rehberleri doğrultusunda düzenlenmiş olup, 20 (%9,5) hasta tocilizumab, 21 (%10) hasta IVIG, 55 (%26,1) hasta pulse steroid metilprednizolon, (250 mg/gün, 3 gün), 32 (15,2) hasta 1 mg/kg metilprednizolon, 27 (%12,8) hasta 40 mg metilprednizolon, 25 (%11,9) hasta 8 mg deksametazon almıştır. Hastaların 84'ü (%40) tedavi sonunda YBÜ'den COVID-19 kliniklerine taburcu olmuş olup, 126'sı (%60) takip ve tedavileri sırasında eksitus olmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların aldıkları oksijen desteği ve medikal tedavilere göre sınıflandırılması, PCR pozitifliği saptanan ve ölen hastaların oranı

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=210)
Oksijen Desteği, n (%)	
HFNO	86 (40,9)
NIMV	75 (35,7)
IMV	129 (61,4)
Tedavi, n (%)	
Tocilizumab	20 (9,5)
IVIG	21 (10)
Pulse metilprednizolon	55 (26,1)
1 mg/kg metilprednizolon	32 (15,2)
40 mg metilprednizolon	27 (12,8)
8 mg deksametazon	25 (11,9)
PCR Pozitifliği, n (%)	148 (70,4)
Eksitus, n (%)	126 (60)

NIMV; Noninvaziv mekanik ventilasyon, HFNO; Yüksek akım nazal oksijen, IMV; İnvaziv mekanik ventilasyon, IVIG; İntravenöz immünglobulin

Araştırmada değerlendirilen vakaların YBÜ'ye kabul edilme günleri (hastaneye yatışından YBÜ'ye transfer edilmesine kadar geçen süre), YBÜ'de yatış günleri ve hastanede yatış günleri (hastaneye yatışından YBÜ'den servise taburcu

edildiği güne kadar geçen süre), entübasyon günleri (YBÜ'ye kabulünden entübe edilene kadar geçen süre) değerleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Katılımcıların YBÜ'ye alınma süresi, YBÜ'de ve hastanede yatış süresi, entübasyon zamanı

	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)
YBÜ'ye alınma zamanı	4,55±4,90	3 (1-32)
Hastanede yatış süresi	14±9,31	12 (2-49)
Entübasyon zamanı	5,11±4,40	4 (1-25)
YBÜ'de kalış süresi	10,63±7,68	9 (2-47)

YBÜ; Yoğun bakım ünitesi Ort±s.s.;Ortalama±Standart sapma, Medyan (Min: Minimum, Max: Maximum)

Ölen hastaların YBÜ'ye yatış 1.gün, entübasyon günü ve ölüm günü parametreleri; taburcu edilen hastalarda ise yatış 1.gün, median gün ve yoğun bakım ünitesinden çıkış günlerinde laboratuvar tetkikleri ve horowitz ve rox indeksleri ortalama/ortanca değerleri sunulmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Belirlenen üç farklı zamanda ölçülen laboratuvar değerleri ile Horowitz ve Rox skorları

	1		2		3	
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)
Lökosit sayısı (10³/μL)	10,71±7,21	9,43 (0,17-68,1)	12,79±7,42	11,6 (0,57-73,4)	14,22±9,54	11,5 (0,76-60)
Hemoglobin (g/dL)	11,34±2,24	11,35 (3,9-16,7)	11,07±2,08	11 (6,5-16,7)	10,55±2,19	10,4 (6,1-16,8)
Trombosit sayısı (10³/μL)	236,19±105,03	219 (15-675)	246,73±124,31	233,5 (8-696)	209,9±130,59	193,5 (11-652)
Nötrofil sayısı (10³/μL)	10,53±24,21	7,96 (0,07-350)	11,41±7,75	10,15 (0,13-83,4)	11,85±8,51	9,2 (0,56-49)
Monosit sayısı (10³/μL)	0,48±,38	0,41 (0,02-3,7)	0,51±,33	0,43 (0,02-2)	0,56±,43	0,51 (0-3,52)
Lenfosit sayısı (10³/μL)	1,3±4,46	0,78 (0-62)	1,19±4,63	0,71 (0,1-67,12)	1,5±3,82	0,94 (0,03-51,27)
Kreatinin (mg/dL)	1,81±1,90	1,2 (0,21-11,25)	1,63±1,68	1,05 (0,2-11)	1,94±1,83	1,19 (0,2-11)
ALT (U/L)	58,45±145,65	26 (2-1710)	72,6±158,13	30,5 (3-1532)	122,39±311,75	39 (4-2178)
CRP (mg/L)	122,45±115,09	99,5 (0,04-1332)	102,06±76,35	91,25 (0,1-356)	93,2±87,40	68,7 (1,3-364)

Tablo 7'nin devamı;

	1		2		3	
	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s.	Medyan (Min-Max)
D-dimer (µg/L)	1462,83±2940,86	431,5 (0,01-27700)	1721,31±2872,79	700 (0,03-20070)	2040,75±3907,04	580 (0,1-28200)
Prokalsitonin (ng/mL)	3,23±10,50	0,33 (0,01-100)	2,93±8,77	0,4 (0,01-78,4)	4,62±12,03	0,68 (0,01-101)
Ferritin (ng/mL)	1271,61±2702,62	627 (13-20000)	1194,78±2264,52	663 (13,4-20000)	2287,38±7966,72	728 (17,8-66424)
Troponin T (ng/L)	1596,09±7323,85	35,8 (0,04-53058)	1659,14±7978,56	36 (0,09-91713)	1356,41±5519,34	41,2 (0,01-50000)
pH	7,4±,10	7,42 (7,06-7,6)	7,37±,12	7,41 (6,8-7,51)	7,31±,17	7,37 (6,74-7,59)
PCO₂ (mm Hg)	39,5±10,78	38,1 (13,1-85)	43,57±14,32	40,2 (7,3-126)	50,32±21,22	45,1 (21,8-199)
HCO₃ (mEq/L)	24,03±5,59	24 (3,8-49)	24,48±6,05	24,2 (5,3-56,1)	24,34±7,75	24,1 (4,2-70)
Horowitz	146,26±95,43	109,82 (42-509,52)	135,38±106,86	93,33 (41,8-638,1)	174,13±121,43	142,74 (38,4-586,67)
Rox	8,06±5,25	6,39 (2-29,17)	6,8±5,58	4,54 (1,82-32,65)	9,71±6,98	7,66 (1,84-31,43)

ALT; Alanin aminotransferaz, CRP; C-Reaktif Protein, PH; Potansiyel Hidrojen, PCO₂; Parsiyel karbondioksit basıncı, Horowitz; PaO₂/FiO₂ (arteriyel oksijen basıncı/inspire edilen oksijenin fraksiyonu), Rox; [SpO₂/FiO₂]/solunum hızı Ort±s.s.:Ortalama±Standart sapma

Araştırmaya dahil edilen hastalarda ek hastalıklar, PCR pozitifliği, solunum destek tedavileri ve verilen medikal tedavilerin mortalite ile yapılan karşılaştırmalarında; KBH, malignite, diğer komorbidite, IMV ve NIMV ile mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Buna göre eksitus olanlarda KBH, malignite, NIMV ve IMV ihtiyacı oranları sağlara göre daha yüksektir (Tablo 8).



Tablo 8. Komorbitide, solunum destek tedavisi stratejileri ve medikal tedavilerin mortalite ile ilişkisi

		Eksitus				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Ek hastalıklar						
HT	Yok	38	(45,24)	48	(38,10)	0,302
	Var	46	(54,76)	78	(61,90)	
DM	Yok	55	(65,48)	83	(65,87)	0,953
	Var	29	(34,52)	43	(34,13)	
KBH	Yok	74	(88,10)	93	(73,81)	0,012
	Var	10	(11,90)	33	(26,19)	
KKY	Yok	64	(76,19)	104	(82,54)	0,260
	Var	20	(23,81)	22	(17,46)	
İKH	Yok	65	(77,38)	93	(73,81)	0,557
	Var	19	(22,62)	33	(26,19)	
Astm	Yok	79	(94,05)	123	(97,62)	0,185
	Var	5	(5,95)	3	(2,38)	
KOAHA	Yok	77	(91,67)	104	(82,54)	0,060
	Var	7	(8,33)	22	(17,46)	
SVO	Yok	80	(95,24)	115	(91,27)	0,274
	Var	4	(4,76)	11	(8,73)	
Malignite öyküsü	Yok	81	(96,43)	101	(80,16)	0,001
	Var	3	(3,57)	25	(19,84)	
Diğer	Yok	59	(70,24)	61	(48,41)	0,002
	Var	25	(29,76)	65	(51,59)	
PCR pozitifliği	Yok	27	(32,14)	35	(27,78)	0,497
	Var	57	(67,86)	91	(72,22)	
Oksijen Desteği						
IMV	Yok	81	(96,43)	0	(,00)	<0,001
	Var	3	(3,57)	126	(100,00)	
NIMV	Yok	71	(84,52)	64	(50,79)	<0,001
	Var	13	(15,48)	62	(49,21)	
HFNO	Yok	51	(60,71)	73	(57,94)	0,688
	Var	33	(39,29)	53	(42,06)	

Tablo 8'in devamı;

		Eksitus				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Tedavi						
Tocilizumab	Yok	75	(89,29)	115	(91,27)	0,631
	Var	9	(10,71)	11	(8,73)	
IVIg	Yok	74	(88,10)	115	(91,27)	0,453
	Var	10	(11,90)	11	(8,73)	
Pulse metilprednizolon	Yok	61	(72,62)	94	(74,60)	0,749
	Var	23	(27,38)	32	(25,40)	
Metilprednizolon 1 mg/kg	Yok	71	(84,52)	107	(84,92)	0,938
	Var	13	(15,48)	19	(15,08)	
Metilprednizolon 40 mg	Yok	75	(89,29)	108	(85,71)	0,449
	Var	9	(10,71)	18	(14,29)	
Deksametozon 8 mg	Yok	72	(85,71)	113	(89,68)	0,384
	Var	12	(14,29)	13	(10,32)	

Ki-Kare Testi

Mortalite ile yaş, hastanede yatış süresi, entübasyon zamanı, YBÜ'de kalış süresi ve YBÜ alınma zamanı arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre ex olanların yaşı, hastanede kalış süresi ve YBÜ'de kalış süresi anlamlı olarak daha fazla iken entübe olma zamanı daha kısadır (Tablo 9).

Tablo 9. Yaş, entübasyon zamanı ve yatış sürelerinin mortalite ile karşılaştırılması

	Eksitus				p
	Yok		Var		
	Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	
Yaş	63,4±17,44	65 (52-77,5)	71,69±12,18	72 (62-81)	0,001
Hastanede yatış süresi	12±7,42	11 (6-17)	16±10,10	14 (9-21)	0,005
Entübasyon zamanı	7,25±4,09	7 (4-10)	5,91±5,28	4 (2-8)	0,001
YBÜ'de kalış süresi	7,75±4,54	7 (4-10)	12,56±8,70	11 (6-16)	<0,001
YBÜ'ye alınma zamanı	5,06±4,95	3 (1-7)	4,21±4,86	2 (1-6)	0,056

Mann Whitney U Testi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, Ort±s.s:Ortalama±Standart sapma, Medyan (Percentil 25-Percentil 75)

Mortalite ile ölçülen değerler arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre ex olanların ilk ölçülen trombosit, monosit ve lenfosit sayısı, hemoglobin, ALT, Horowitz ve Rox değerleri daha düşük iken kreatinin, CRP, D-Dimer, prokalsitonin ve troponin değerleri daha yüksektir. Ex olanlarda ikinci ölçülen trombosit, monosit ve lenfosit sayısı, hemoglobin, troponin, pH, HCO₃, Horowitz ve Rox değerleri daha düşük iken lökosit ve nötrofil sayıları, kreatinin, CRP, D-Dimer, prokalsitonin ve ferritin değerleri daha yüksektir. Ex olanların son ölçülen trombosit, monosit ve lenfosit sayıları, hemoglobin, pH, HCO₃, Horowitz ve Rox değerleri daha düşük iken lökosit ve nötrofil sayıları, kreatinin, CRP, D-Dimer, prokalsitonin, ferritin, troponin ve PCO₂ değerleri daha düşüktür (Tablo 10).

Araştırmaya dahil edilen hastalardan 27 (%12,85)'sinin takiplerinde akut koroner sendrom gelişmiştir. Bu hastalardan 10 (%37) kişi sağ kalmıştır. YBÜ takiplerinde 22 hastanın renal replasman tedavisine ihtiyacı olmuş ve bunlardan yalnızca 2 tanesi sağ kalmıştır. Hastaların %50'sinde daha önce KBH öyküsü yoktur. Hastalardan 74 (%35,23)'ü inotrop tedavi almış ve bunlardan 6 (%8,1) kişi sağ kalmıştır. Sekonder enfeksiyon 53 (%25,23) hastada görülmüş, 26 (%39,39) trakeal aspirat, 31 (%46,96) kan, 9 (%13,63) idrar kültürü olmak üzere 66 kültür üremesini olmuş ve bunlar arasında en sık enfeksiyon nedeni Klebsiella Pneumoniae iken Acinetobacter Baumannii ikinci sıklıkta görülmektedir. Barotravma 3(%1,4) hastada saptanmıştır, bunlardan ikisi IMV ile takipli iken pnömotoraks görülmüş ve hastalar ex olmuşken, 1 kişide ise HFNO alırken pnömomediastinum görülmüştür ve hasta taburcu edilmiştir.

Tablo 10. 1.ölçüm, 2.ölçüm ve 3.ölçüm laboratuvar parametreleri, Horowitz ve Rox indeksi değerlerinin mortalite ile ilişkisinin karşılaştırılması

		Eksitus				p
		Yok		Var		
		Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	
1.ölçüm	Lökosit sayısı	11,48±8,09	9,8 (7,36-13,15)	10,2±6,55	8,51 (6,4-12,9)	0,144
	Hemoglobin	11,8±2,28	12,05 (10,25-13,65)	11,03±2,16	10,7 (9,7-12,7)	0,006
	Trombosit sayısı	267,8±112,28	250 (196-325)	215,12±94,63	207 (158-271)	<0,001
	Nötrofil sayısı	9,06±4,71	8,15 (6,16-11)	11,5±31,03	7,6 (5-11,1)	0,374
	Monosit sayısı	0,55±,46	0,46 (0,32-0,69)	0,44±,31	0,35 (0,2-0,63)	0,023
	Lenfosit sayısı	1,85±6,74	0,88 (0,56-1,28)	0,94±1,68	0,73 (0,46-0,99)	0,009
	Kreatinin	1,57±1,80	1,07 (0,83-1,4)	1,97±1,95	1,28 (0,9-1,98)	0,020
	ALT	81,21±204,81	35 (19,5-57)	43,27±83,87	22 (15-38)	0,004
	CRP	98,75±72,64	88,45 (39,4-157,5)	138,25±134,22	117,5 (61-181)	0,007
	D-Dimer	1304,64±3639,97	254 (1,3-901)	1569,57±2366,18	668 (3,1-1830)	0,024
	Prokalsitonin	2,47±9,50	0,21 (0,08-0,94)	3,72±11,12	0,5 (0,17-2,58)	0,003
	Ferritin	1660,48±3982,36	583 (210-1310)	1015,96±1268,61	634 (367,5-1257)	0,542
	Troponin	1523,38±6553,72	13,5 (5,9-140,6)	1644,16±7817,66	39 (14,4-156)	0,047
	pH	7,41±,09	7,42 (7,36-7,48)	7,4±,10	7,43 (7,34-7,47)	0,801
	PCO ₂	40,06±10,74	38,75 (33,4-43,55)	39,13±10,84	37,1 (32-42,3)	0,330
	HCO ₃	24,54±5,48	24,9 (22,3-27,5)	23,69±5,66	23,75 (20,7-27)	0,103
	Horowitz	175,44±117,08	144,86 (79,92-226,48)	126,8±71,90	102,02 (74,92-157,56)	0,010
	Rox	9,29±6,05	7,16 (5,16-10,76)	7,25±4,49	6,06 (4,32-9,23)	0,015

Tablo 10'un devamı (1);

		Eksitus				p
		Yok		Var		
		Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	
2.ölçüm	Lökosit sayısı	11,21±8,19	10,25 (7,53-12,05)	13,85±6,69	13 (9,5-17,21)	<0,001
	Hemoglobin	11,55±2,06	11,5 (9,85-13,4)	10,76±2,03	10,5 (9,3-12,2)	0,005
	Trombosit sayısı	297,95±128,02	270,5 (205-370)	212,58±109,61	212 (137-284)	<0,001
	Nötrofil sayısı	8,71±4,39	8,21 (5,72-10,2)	13,2±8,91	12,3 (8,85-16,01)	<0,001
	Monosit sayısı	0,56±,32	0,48 (0,32-0,69)	0,47±,33	0,38 (0,23-0,64)	0,016
	Lenfosit sayısı	1,8±7,24	0,9 (0,56-1,3)	0,77±,84	0,57 (0,35-0,94)	<0,001
	Kreatinin	1,26±1,16	0,9 (0,72-1,3)	1,88±1,91	1,21 (0,79-2)	0,007
	ALT	68,61±93,09	39,5 (18,5-69,5)	75,27±189,83	28,5 (17-56)	0,136
	CRP	58,72±50,43	46,35 (15,85-90,35)	130,96±77,16	125 (75-175)	<0,001
	D-Dimer	968,14±1434,26	430 (1,7-1230)	2233,71±3444,72	1170 (4-2750)	0,001
	Prokalsitonin	1,05±2,96	0,13 (0,06-0,6)	4,15±10,87	0,7 (0,29-2,41)	<0,001
	Ferritin	1194,59±3391,75	468 (247-816)	1194,9±1200,25	739 (484,5-1971)	<0,001
	Troponin	1700,34±10240,27	11,75 (4-114)	1630,51±5972,64	59,2 (18,9-237)	<0,001
	pH	7,41±,07	7,42 (7,37-7,45)	7,35±,13	7,38 (7,29-7,45)	0,008
	PCO ₂	41,76±9,05	40,1 (35,35-45,45)	44,78±16,88	40,5 (35-50,9)	0,433
	HCO ₃	25,56±4,70	25,5 (22,7-28,2)	23,77±6,72	23,55 (20-27)	0,006
	Horowitz	199,85±127,79	174,05 (99,67-250,27)	92,4±59,95	68,57 (58-104)	<0,001
	Rox	10,36±6,67	8,48 (5,29-13,96)	4,43±2,89	3,56 (2,82-5,11)	<0,001

Tablo 10'in devamı (2);

		Eksitus				p
		Yok		Var		
		Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	
3.ölçüm	Lökosit sayısı	10,09±6,31	9,53 (7,05-11,45)	16,98±10,32	15,55 (10,2-21,5)	<0,001
	Hemoglobin	11,61±2,07	11,25 (10-13,4)	9,85±1,98	9,6 (8,5-11)	<0,001
	Trombosit sayısı	289,1±118,92	265 (205-356)	157,1±109,99	136,5 (68-233)	<0,001
	Nötrofil sayısı	7,25±3,74	6,7 (4,83-8,74)	14,91±9,39	13,25 (8,1-19,9)	<0,001
	Monosit sayısı	0,58±,26	0,55 (0,41-0,75)	0,55±,52	0,43 (0,18-0,79)	0,014
	Lenfosit sayısı	1,99±5,48	1,25 (0,9-1,89)	1,17±2,03	0,77 (0,37-1,18)	<0,001
	Kreatinin	1,26±1,41	0,9 (0,69-1,15)	2,4±1,93	1,82 (1-3,26)	<0,001
	ALT	74,14±93,05	40 (18,5-79,5)	154,56±392,61	37,5 (18-85)	0,746
	CRP	29,92±33,17	16,7 (4,15-47,15)	135,39±86,93	131 (70,8-188)	<0,001
	D-Dimer	724,47±1302,51	320 (1,3-680)	2951,18±4764,31	1300 (5-3800)	<0,001
	Prokalsitonin	0,29±,77	0,08 (0,04-0,21)	7,66±14,98	2,53 (0,76-8)	<0,001
	Ferritin	754,33±2274,37	376 (220,5-651)	3440,96±10232,05	1478 (662-2000)	<0,001
	Troponin	546,43±2601,13	9,11 (3,75-51,75)	1933±6835,78	103 (32,6-406)	<0,001
	pH	7,42±,06	7,42 (7,38-7,45)	7,24±,19	7,28 (7,11-7,4)	<0,001
	PCO ₂	42,3±6,46	42 (37,85-46,5)	55,66±25,55	50,7 (40-64,2)	<0,001
	HCO ₃	27,42±6,34	27,2 (23,9-29,8)	22,29±7,94	21,8 (17-26,7)	<0,001
	Horowitz	262,32±107,82	235,47 (175,54-371,43)	115,33±90,68	77,5 (58-143,5)	<0,001
	Rox	15,25±6,71	12,36 (9,91-21,27)	6,02±4,14	4,58 (3,46-7,11)	<0,001

Mann Whitney U Testi

Çalışmamızda Horowitz ve Rox değerlerinin mortaliteyi predikte edebileceği anlamlı cut-off değeri araştırılmıştır. Buna göre Horowitz 1 için <170, Rox 1 için <5,50, Horowitz 2 için <114, Rox 2 için <5,20, Horowitz 3 için <118,50 ve Rox 3 için

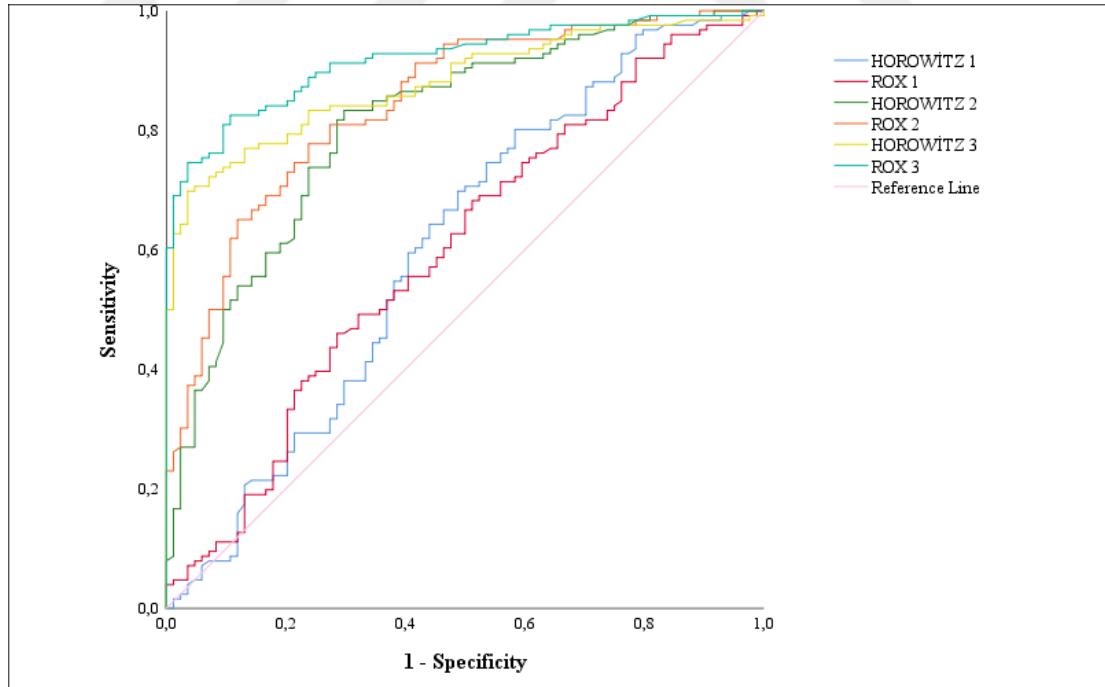
<8,50 cut-off olarak alındığında elde edilen Sensitivity, Specificity, PPD ve NPD oranları Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Horowitz ve Rox indekslerinin mortaliteyi predikte edebileceği anlamlı cut-off değerleri

	Area	Std. Error ^a	p	Asymptotic 95% Confidence Interval		Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPD	NPD
				Lower Bound	Upper Bound					
Horowitz 1	0,605	0,041	0,010	0,524	0,686	<170	%79,37	%41,67	%67,11	%57,38
Rox 1	0,599	0,040	0,015	0,520	0,678	<5,50	%46,03	%71,43	%70,73	%46,88
Horowitz 2	0,812	0,030	<0,001	0,752	0,871	<114	%83,33	%70,24	%80,77	%73,75
Rox 2	0,844	0,027	<0,001	0,791	0,897	<5,20	%77,78	%75,00	%82,35	%69,23
Horowitz 3	0,880	0,023	<0,001	0,835	0,925	<118,50	%69,84	%96,43	%96,70	%68,07
Rox 3	0,919	0,018	<0,001	0,883	0,955	<8,50	%82,54	%89,29	%92,04	%77,32

ROC Analizi

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer



Şekil 5. Üç ayrı gün için ölçülen Horowitz ve Rox değerleri için ROC grafiği

Üç ayrı zamanda ölçülen değerlerdeki değişim mortaliteye göre karşılaştırılmıştır. Buna göre ex olanlarda lökosit sayısı, D-dimer, procalsitonin, ferritin artarken, sağ kalanlarda sürekli azalmıştır. Hemoglobin değeri ex olanlarda anlamlı olarak daha fazla azalmakla birlikte hem sağ kalanlarda hem de ex olanlarda giderek azalmıştır. PCO_2 değerleri ise her iki grupta sürekli artmıştır. Ex olanlarda trombosit sayısı azalırken, sağ kalanlarda önce artmış sonra azalmıştır. Ex olanlarda kreatinin değeri önce azalıp sonra artarken, sağ kalanlarda önce azalmış sonrasında sabit kalmıştır. Ex olanlarda ALT değeri artarken, sağ kalanlarda önce azalmış sonra artmıştır. Ex olanlarda CRP değeri önce azalıp sonra artarken, sağ kalanlarda sürekli azalmıştır. Ex olanlarda troponin önce azalıp sonra artarken, sağ kalanlarda önce artıp sonra azalmıştır. Ex olanlarda pH değeri giderek azalırken, sağ kalanlarda 2.ölçümde değişmemiş, 3.ölçümde artmıştır. Ex olanlarda HCO_3 değeri ilk önce artıp sonra azalırken, sağ kalanlarda sürekli artmıştır. Ex olanlarda Horowitz ve Rox değeri ilk önce azalıp sonra artarken, sağ kalanlarda ise giderek artmıştır (Tablo 12).

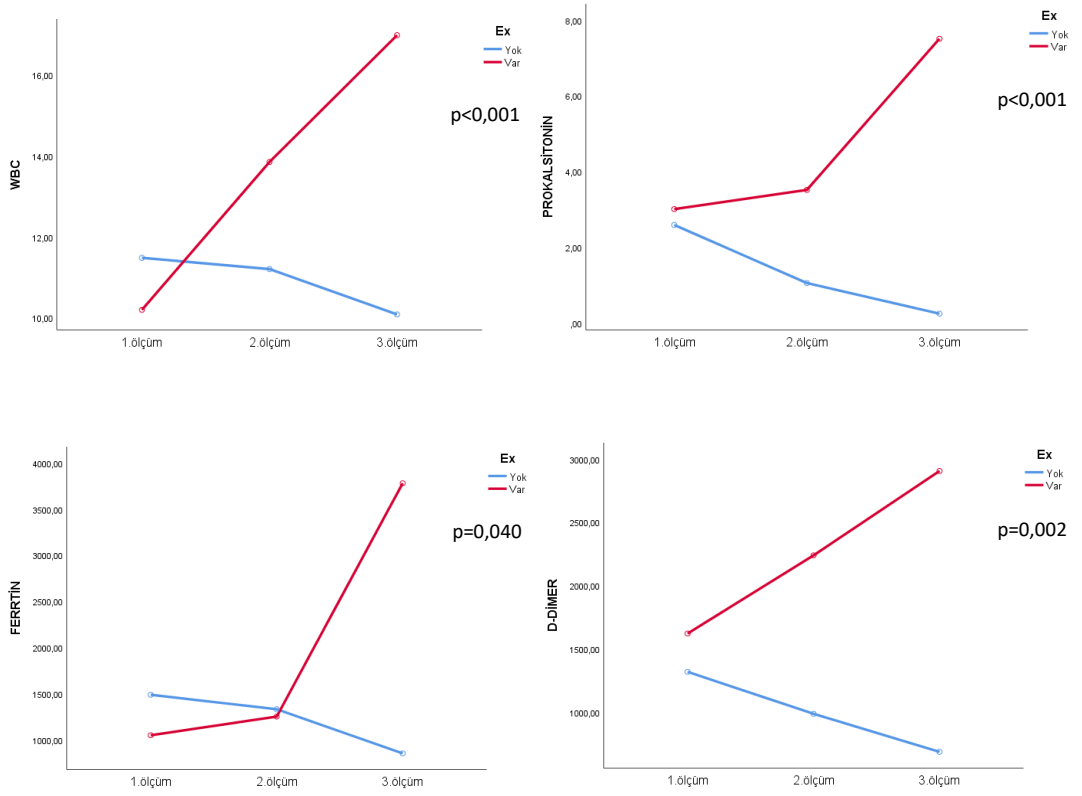
Tablo 12. Belirlenen günlerde ölçülen değerlerdeki dinamik değişimin mortalite ile ilişkisinin karşılaştırılması

	Eksitus				p
	Yok		Var		
	Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	
Lökosit sayısı 1	11,48±8,09	9,8 (7,36-13,15)	10,2±6,55	8,51 (6,4-12,9)	<0,001
Lökosit sayısı 2	11,21±8,19	10,25 (7,53-12,05)	13,85±6,69	13 (9,5-17,21)	
Lökosit sayısı 3	10,09±6,31	9,53 (7,05-11,45)	16,98±10,32	15,55 (10,2-21,5)	
Hemoglobin 1	11,8±2,28	12,05 (10,25-13,65)	11,03±2,16	10,7 (9,7-12,7)	<0,001
Hemoglobin 2	11,55±2,06	11,5 (9,85-13,4)	10,76±2,03	10,5 (9,3-12,2)	
Hemoglobin 3	11,61±2,07	11,25 (10-13,4)	9,85±1,98	9,6 (8,5-11)	
Trombosit sayısı 1	267,8±112,28	250 (196-325)	215,12±94,63	207 (158-271)	<0,001
Trombosit sayısı 2	297,95±128,02	270,5 (205-370)	212,58±109,61	212 (137-284)	
Trombosit sayısı 3	289,1±118,92	265 (205-356)	157,1±109,99	136,5 (68-233)	
Nötrofil sayısı 1	9,06±4,71	8,15 (6,16-11)	11,5±31,03	7,6 (5-11,1)	0,200
Nötrofil sayısı 2	8,71±4,39	8,21 (5,72-10,2)	13,2±8,91	12,3 (8,85-16,01)	
Nötrofil sayısı 3	7,25±3,74	6,7 (4,83-8,74)	14,91±9,39	13,25 (8,1-19,9)	
Monosit sayısı 1	0,55±,46	0,46 (0,32-0,69)	0,44±,31	0,35 (0,2-0,63)	0,418
Monosit sayısı 2	0,56±,32	0,48 (0,32-0,69)	0,47±,33	0,38 (0,23-0,64)	
Monosit sayısı 3	0,58±,26	0,55 (0,41-0,75)	0,55±,52	0,43 (0,18-0,79)	
Lenfosit sayısı 1	1,85±6,74	0,88 (0,56-1,28)	0,94±1,68	0,73 (0,46-0,99)	0,548
Lenfosit sayısı 2	1,8±7,24	0,9 (0,56-1,3)	0,77±,84	0,57 (0,35-0,94)	
Lenfosit sayısı 3	1,99±5,48	1,25 (0,9-1,89)	1,17±2,03	0,77 (0,37-1,18)	
Kreatinin 1	1,57±1,80	1,07 (0,83-1,4)	1,97±1,95	1,28 (0,9-1,98)	<0,001
Kreatinin 2	1,26±1,16	0,9 (0,72-1,3)	1,88±1,91	1,21 (0,79-2)	
Kreatinin 3	1,26±1,41	0,9 (0,69-1,15)	2,4±1,93	1,82 (1-3,26)	
ALT 1	81,21±204,81	35 (19,5-57)	43,27±83,87	22 (15-38)	0,018
ALT 2	68,61±93,09	39,5 (18,5-69,5)	75,27±189,83	28,5 (17-56)	
ALT 3	74,14±93,05	40 (18,5-79,5)	154,56±392,61	37,5 (18-85)	
CRP 1	98,75±72,64	88,45 (39,4-157,5)	138,25±134,22	117,5 (61-181)	0,001
CRP 2	58,72±50,43	46,35 (15,85-90,35)	130,96±77,16	125 (75-175)	
CRP 3	29,92±33,17	16,7 (4,15-47,15)	135,39±86,93	131 (70,8-188)	

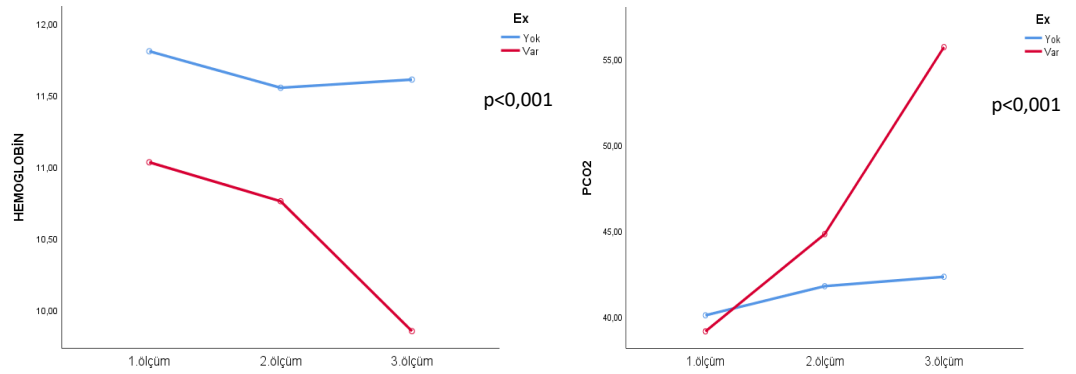
Tablo 12'in devamı;

	Eksitus				p
	Yok		Var		
	Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	
D-Dimer 1	1304,64±3639,97	254 (1,3-901)	1569,57±2366,18	668 (3,1-1830)	0,002
D-Dimer 2	968,14±1434,26	430 (1,7-1230)	2233,71±3444,72	1170 (4-2750)	
D-Dimer 3	724,47±1302,51	320 (1,3-680)	2951,18±4764,31	1300 (5-3800)	
Prokalsitonin 1	2,47±9,50	0,21 (0,08-0,94)	3,72±11,12	0,5 (0,17-2,58)	0,001
Prokalsitonin 2	1,05±2,96	0,13 (0,06-0,6)	4,15±10,87	0,7 (0,29-2,41)	
Prokalsitonin 3	0,29±,77	0,08 (0,04-0,21)	7,66±14,98	2,53 (0,76-8)	
Ferritin 1	1660,48±3982,36	583 (210-1310)	1015,96±1268,61	634 (367,5-1257)	0,040
Ferritin 2	1194,59±3391,75	468 (247-816)	1194,9±1200,25	739 (484,5-1971)	
Ferritin 3	754,33±2274,37	376 (220,5-651)	3440,96±10232,05	1478 (662-2000)	
Troponin 1	1523,38±6553,72	13,5 (5,9-140,6)	1644,16±7817,66	39 (14,4-156)	0,235
Troponin 2	1700,34±10240,27	11,75 (4-114)	1630,51±5972,64	59,2 (18,9-237)	
Troponin 3	546,43±2601,13	9,11 (3,75-51,75)	1933±6835,78	103 (32,6-406)	
pH 1	7,41±,09	7,42 (7,36-7,48)	7,4±,10	7,43 (7,34-7,47)	<0,001
pH 2	7,41±,07	7,42 (7,37-7,45)	7,35±,13	7,38 (7,29-7,45)	
pH 3	7,42±,06	7,42 (7,38-7,45)	7,24±,19	7,28 (7,11-7,4)	
PCO ₂ 1	40,06±10,74	38,75 (33,4-43,55)	39,13±10,84	37,1 (32-42,3)	<0,001
PCO ₂ 2	41,76±9,05	40,1 (35,35-45,45)	44,78±16,88	40,5 (35-50,9)	
PCO ₂ 3	42,3±6,46	42 (37,85-46,5)	55,66±25,55	50,7 (40-64,2)	
HCO ₃ 1	24,54±5,48	24,9 (22,3-27,5)	23,69±5,66	23,75 (20,7-27)	<0,001
HCO ₃ 2	25,56±4,70	25,5 (22,7-28,2)	23,77±6,72	23,55 (20-27)	
HCO ₃ 3	27,42±6,34	27,2 (23,9-29,8)	22,29±7,94	21,8 (17-26,7)	
Horowitz 1	175,44±117,08	144,86 (79,92-226,48)	126,8±71,90	102,02 (74,92-157,56)	<0,001
Horowitz 2	199,85±127,79	174,05 (99,67-250,27)	92,4±59,95	68,57 (58-104)	
Horowitz 3	262,32±107,82	235,47 (175,54-371,43)	115,33±90,68	77,5 (58-143,5)	
Rox 1	9,29±6,05	7,16 (5,16-10,76)	7,25±4,49	6,06 (4,32-9,23)	<0,001
Rox 2	10,36±6,67	8,48 (5,29-13,96)	4,43±2,89	3,56 (2,82-5,11)	
Rox 3	15,25±6,71	12,36 (9,91-21,27)	6,02±4,14	4,58 (3,46-7,11)	

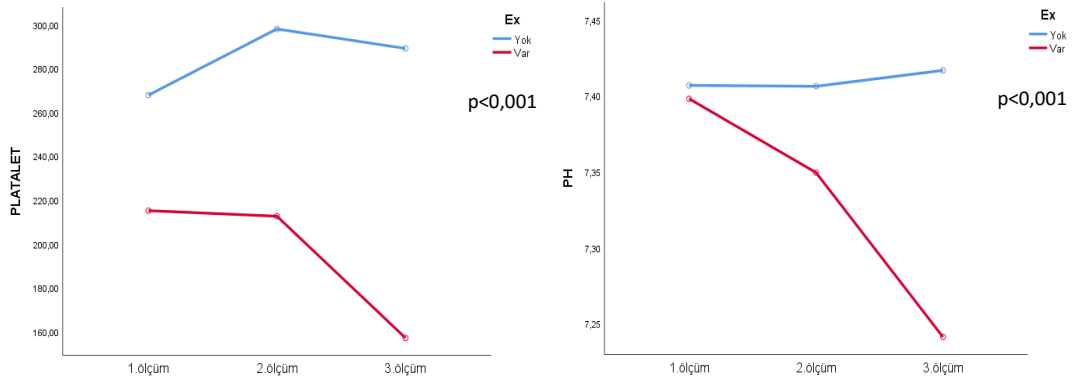
Tekrarlayan Ölçümler Analizi



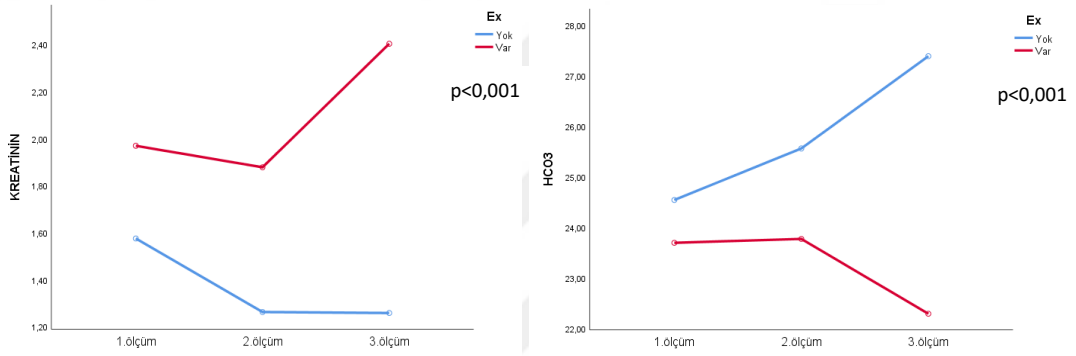
Şekil 6. Sağ kalan ve ölen hastalarda Lökosit sayısı, D-dimer, procalsitonin ve ferritin değerlerinin değişimi



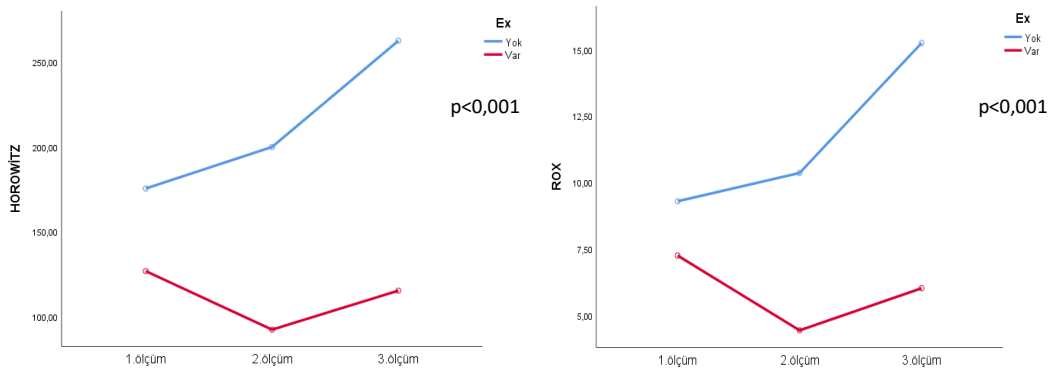
Şekil 7. Sağ kalan ve ölen hastalarda hemoglobin ve PCO₂ değerlerinin değişimi



Şekil 8. Sağ kalan ve ölen hastalarda trombosit sayısı ve pH değerlerinin değişimi



Şekil 9. Sağ kalan ve ölen hastalarda kreatinin ve HCO₃ değerlerinin değişimi



Şekil 10. Sağ kalan ve ölen hastalarda Horowitz ve Rox değerlerinin değişimi

Hastanede kalış süresi için komorbidite, PCR pozitifliği, solunum destek tedavileri ile medikal tedaviler ve belirlenen 3 günde Horowitz ve Rox indekslerinin mortaliteyi predikte edebileceği anlamlı cut-off değerlerinin sağ kalıma etkisi incelenmiştir. NIMV ihtiyacı olanlarda, Horowitz 2 <114, Rox 2 <5,20 olanlarda,

Horowitz 3 <118,50 ve Rox 3 <8,50 olanlarda hastanede kalış süresinde daha kötü bir sağ kalım izlenmiştir (Tablo 13).

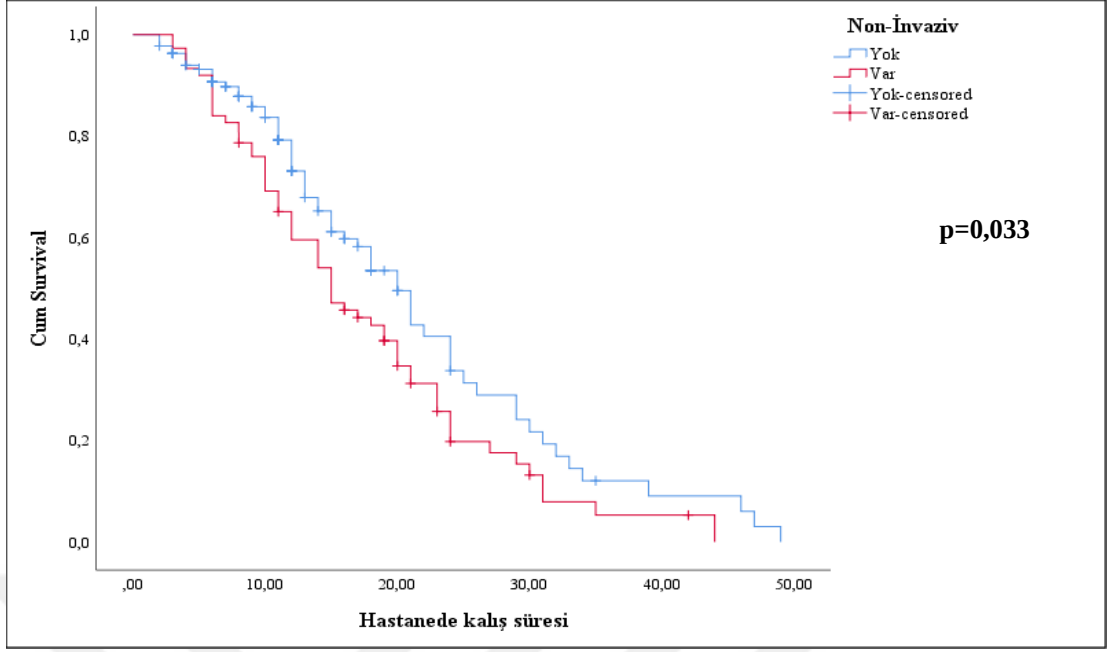
Tablo 13. Komorbitide, solunum destek tedavisi stratejileri, medikal tedavilerle Horowitz ve Rox indekslerinin hastanede kalış süresine etkileri

Hastanede kalış süresi		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		p
				Lower Bound	Upper Bound	
	Overall	19,723	,993	17,776	21,670	
Ek hastalıklar						
HT	Yok	21,048	1,709	17,699	24,397	0,336
	Var	18,831	1,201	16,477	21,184	
DM	Yok	20,008	1,145	17,765	22,252	0,658
	Var	19,154	1,946	15,339	22,969	
KBH	Yok	20,453	1,096	18,305	22,602	0,122
	Var	16,858	2,155	12,635	21,082	
KKY	Yok	20,041	1,048	17,987	22,096	0,261
	Var	18,265	2,899	12,584	23,947	
İKH	Yok	19,885	1,106	17,716	22,053	0,556
	Var	18,887	2,139	14,695	23,080	
Astım	Yok	19,626	,994	17,678	21,573	0,656
	Var	19,619	4,375	11,044	28,194	
KOAHA	Yok	20,029	1,093	17,887	22,170	0,459
	Var	18,228	2,403	13,518	22,939	
SVO	Yok	19,793	1,062	17,711	21,875	0,882
	Var	19,177	2,983	13,329	25,024	
Malignite öyküsü	Yok	20,216	1,205	17,853	22,579	0,574
	Var	18,899	1,800	15,371	22,426	
Diğer	Yok	19,865	1,595	16,738	22,991	0,619
	Var	19,998	1,298	17,453	22,543	
PCR pozitifliği	Yok	17,682	2,025	13,712	21,651	0,120
	Var	20,466	1,125	18,261	22,672	
Oksijen desteği						
NIMV	Yok	21,478	1,479	18,580	24,377	0,033
	Var	17,559	1,290	15,030	20,088	
HFNO	Yok	19,688	1,403	16,938	22,437	0,893
	Var	19,510	1,219	17,120	21,899	

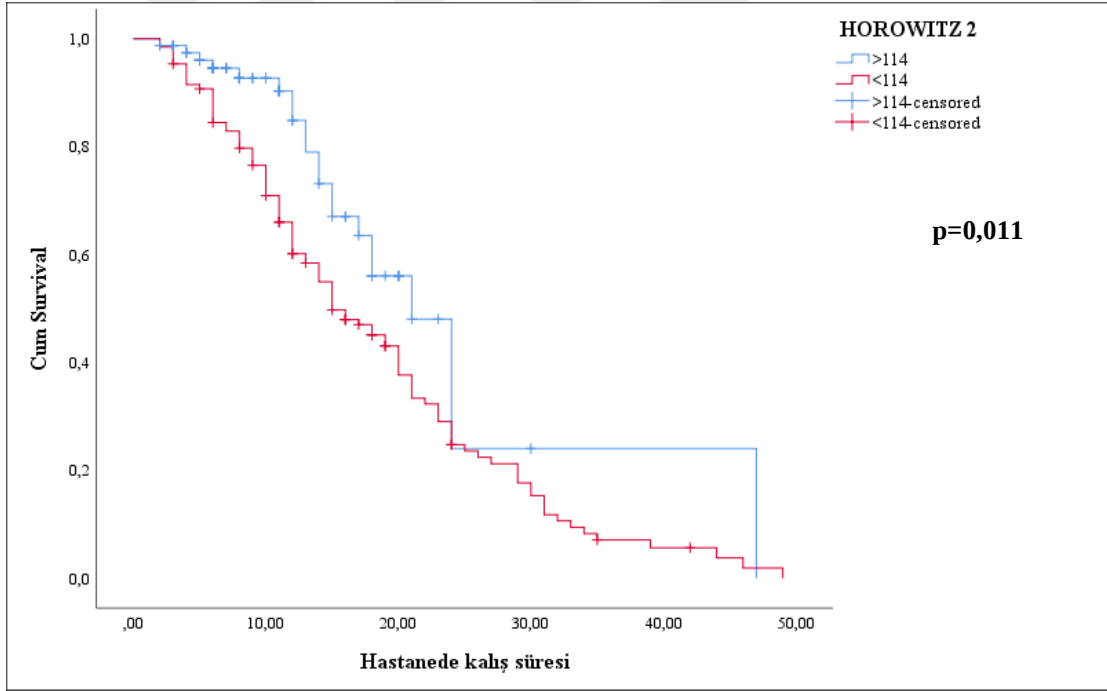
Tablo 13'ün devamı;

Hastanede kalış süresi		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		p
				Lower Bound	Upper Bound	
	Overall	19,723	,993	17,776	21,670	
Tedavi						
Tocilizumab	Yok	19,610	1,051	17,550	21,670	0,691
	Var	19,748	2,360	15,121	24,374	
IVIG	Yok	19,167	1,043	17,123	21,212	0,135
	Var	24,932	3,259	18,544	31,320	
Pulse metilprednizolon	Yok	19,094	1,207	16,728	21,461	0,257
	Var	21,548	1,733	18,151	24,945	
Metilprednizolon 1 mg/kg	Yok	19,484	1,099	17,330	21,639	0,544
	Var	20,819	2,241	16,427	25,211	
Metilprednizolon 40 mg	Yok	19,138	1,082	17,018	21,258	0,146
	Var	22,699	2,199	18,389	27,009	
Deksametozon 8 mg	Yok	19,529	1,083	17,405	21,652	0,462
	Var	21,060	2,241	16,668	25,453	
Anlamlı cut-off değerleri						
Horowitz 1	>170	18,149	2,216	13,805	22,492	0,683
	<170	19,923	1,112	17,744	22,103	
Rox 1	>5,50	20,635	1,530	17,637	23,634	0,376
	<5,50	18,934	1,318	16,351	21,516	
Horowitz 2	>114	24,481	3,505	17,611	31,351	0,011
	<114	18,314	1,074	16,208	20,420	
Rox 2	>5,20	24,216	2,625	19,072	29,361	0,004
	<5,20	17,855	1,056	15,784	19,925	
Horowitz 3	>118,50	27,192	2,223	22,835	31,548	<0,001
	<118,50	15,189	,969	13,291	17,088	
Rox 3	>8,50	29,223	2,959	23,424	35,023	<0,001
	<8,50	16,369	,974	14,459	18,279	

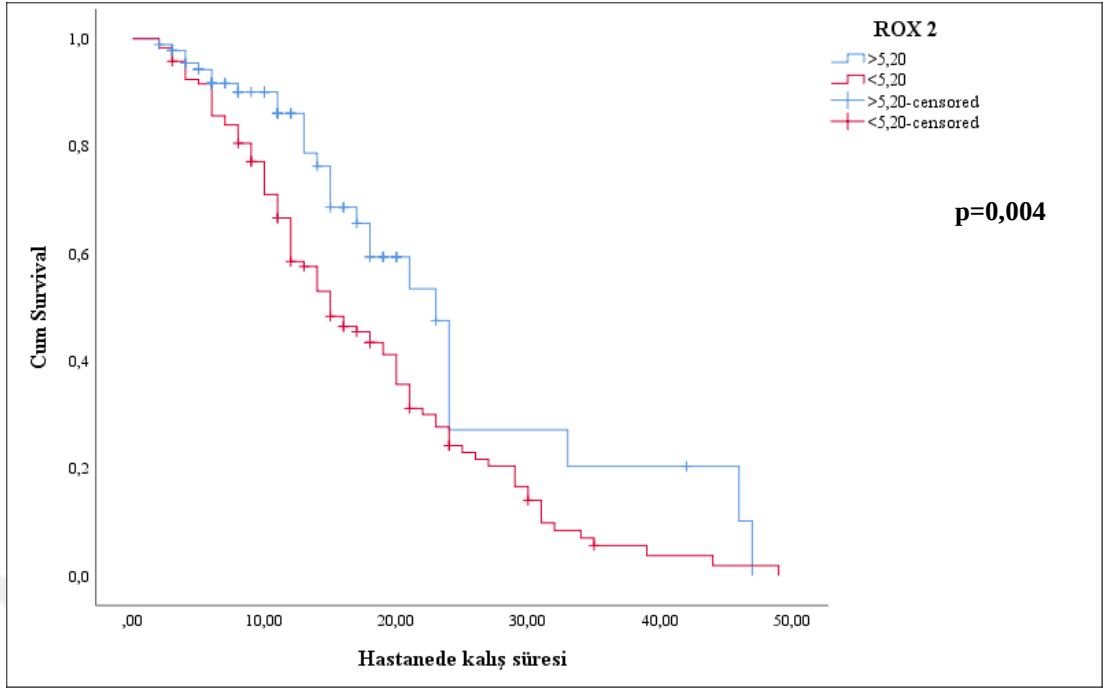
Kaplan Meier Testi



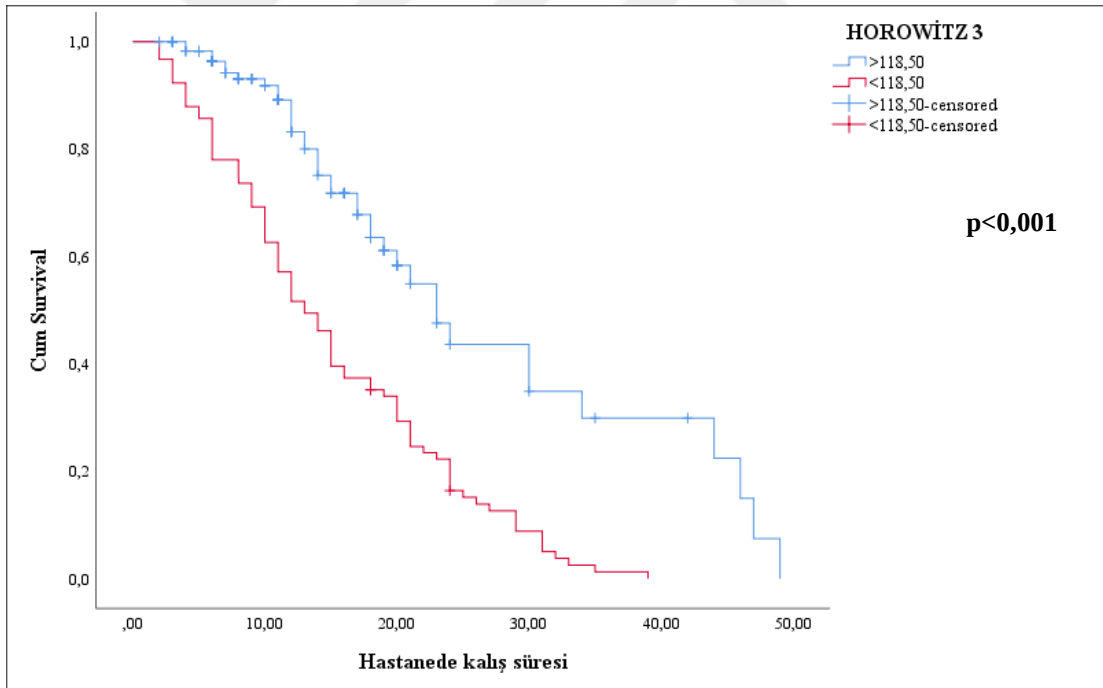
Şekil 11. NIMV ihtiyacı olanlarda ve olmayanlarda hastanede yatış süresi



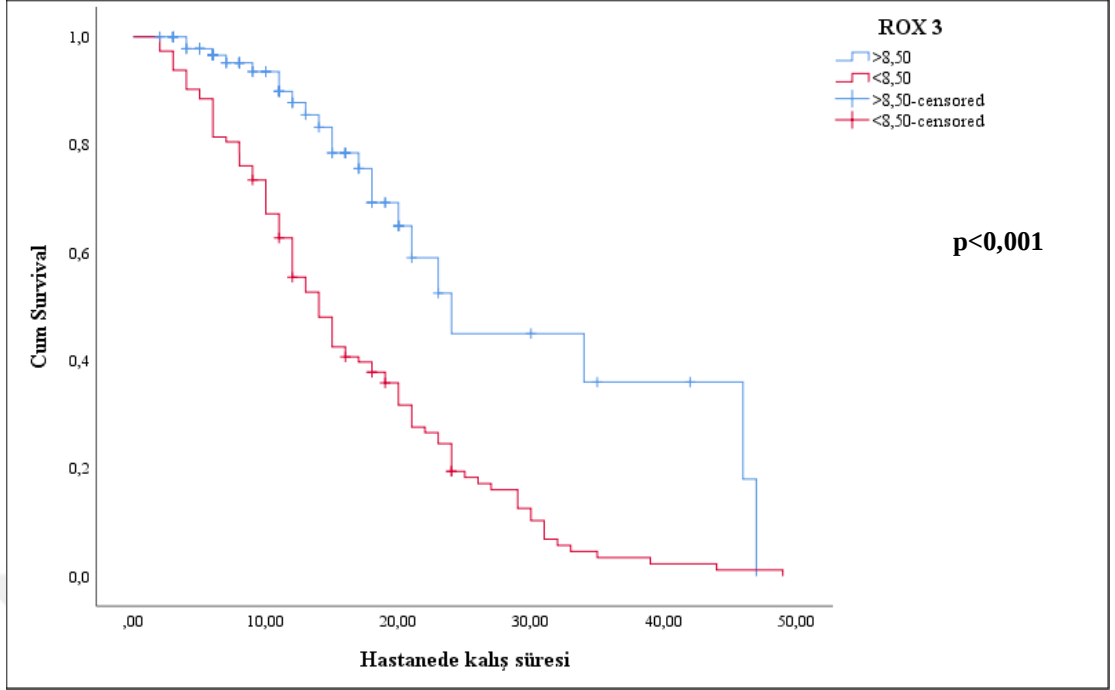
Şekil 12. Horowitz 2 değeri <114 ve >114 olanlarda hastanede yatış süresi



Şekil 13. Rox 2 değeri <5,20 ve >5,20 olanlarda hastanede yatış süresi



Şekil 14. Horowitz 3 değeri <118,50 ve >118,50 olanlarda hastanede yatış süresi



Şekil 15. Rox 3 değeri <8,50 ve >8,50 olanlarda hastanede yatış süresi

YBÜ’de kalış süresi için komorbidite, PCR pozitifliği, solunum destek tedavileri ile medikal tedaviler ve belirlenen 3 günde Horowitz ve Rox indekslerinin mortaliteyi predikte edebileceği anlamlı cut-off değerlerinin sağ kalıma etkisi incelenmiştir. KBH’ı olanlarda, PCR negatifliğinde, IVIG almayan hastalarda, Horowitz 2 <114, Horowitz 3 <118,50 ve Rox 3 <8,50 olanlarda YBÜ’de kalış süresinde daha kötü bir sağkalım izlenmiştir (Tablo 14).

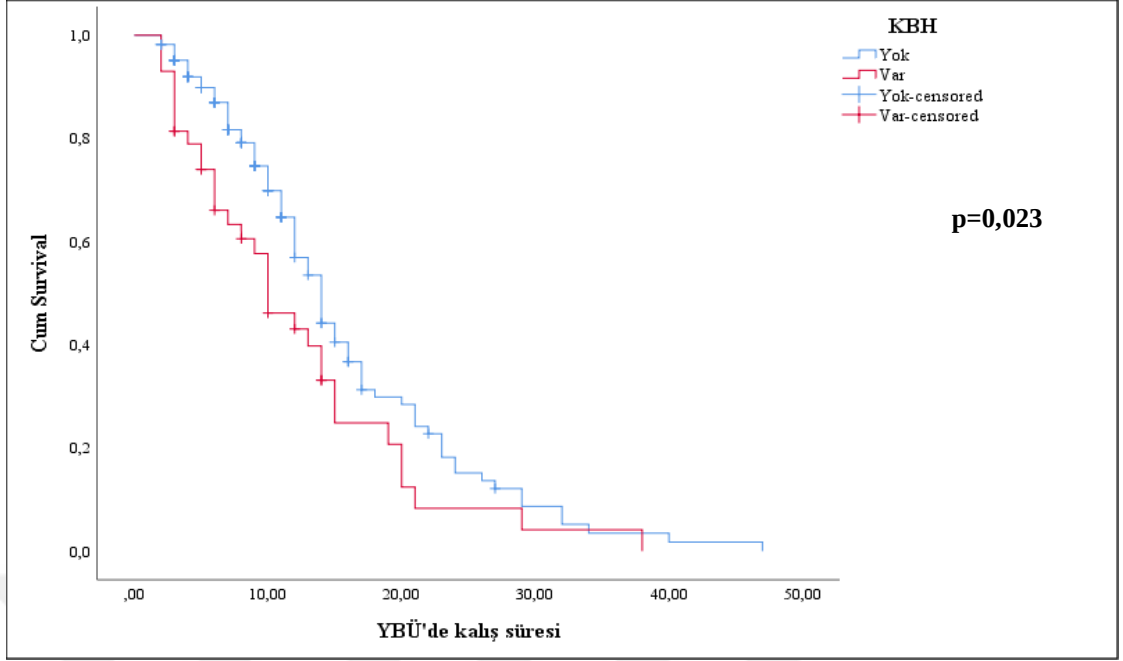
Tablo 14. Komorbitide, solunum destek tedavisi stratejileri, medikal tedavilerle Horowitz ve Rox indekslerinin YBÜ’de kalış süresine etkileri

YBÜ’de kalış süresi		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		p
				Lower Bound	Upper Bound	
	Overall	15,064	0,827	13,442	16,685	
Ek hastalıklar						
HT	Yok	16,901	1,596	13,772	20,030	0,102
	Var	13,918	0,887	12,180	15,656	
DM	Yok	15,100	0,921	13,296	16,905	0,774
	Var	15,106	1,730	11,714	18,498	
KBH	Yok	15,861	0,970	13,960	17,762	0,023
	Var	12,192	1,535	9,183	15,201	
KKY	Yok	15,601	0,931	13,776	17,426	0,100
	Var	12,139	1,495	9,210	15,069	
İKH	Yok	15,533	0,934	13,702	17,364	0,254
	Var	13,561	1,666	10,296	16,827	
Astım	Yok	14,985	0,822	13,373	16,597	0,728
	Var	15,143	4,446	6,429	23,857	
KOAH	Yok	15,077	0,883	13,346	16,807	0,901
	Var	15,164	2,252	10,750	19,577	
SVO	Yok	14,999	0,868	13,297	16,701	0,897
	Var	15,732	2,955	9,940	21,524	
Malignite öyküsü	Yok	15,502	1,004	13,535	17,469	0,386
	Var	13,674	1,478	10,776	16,571	
Diğer	Yok	14,860	1,240	12,430	17,291	0,599
	Var	15,417	1,119	13,224	17,609	
PCR pozitifliği	Yok	12,473	1,143	10,232	14,714	0,031
	Var	15,986	1,021	13,985	17,987	
Oksijen desteği						
Non-İnvaziv	Yok	15,676	1,353	13,024	18,328	0,402
	Var	14,141	0,964	12,252	16,030	
HFNO	Yok	14,863	1,207	12,498	17,228	0,494
	Var	15,219	0,987	13,284	17,154	

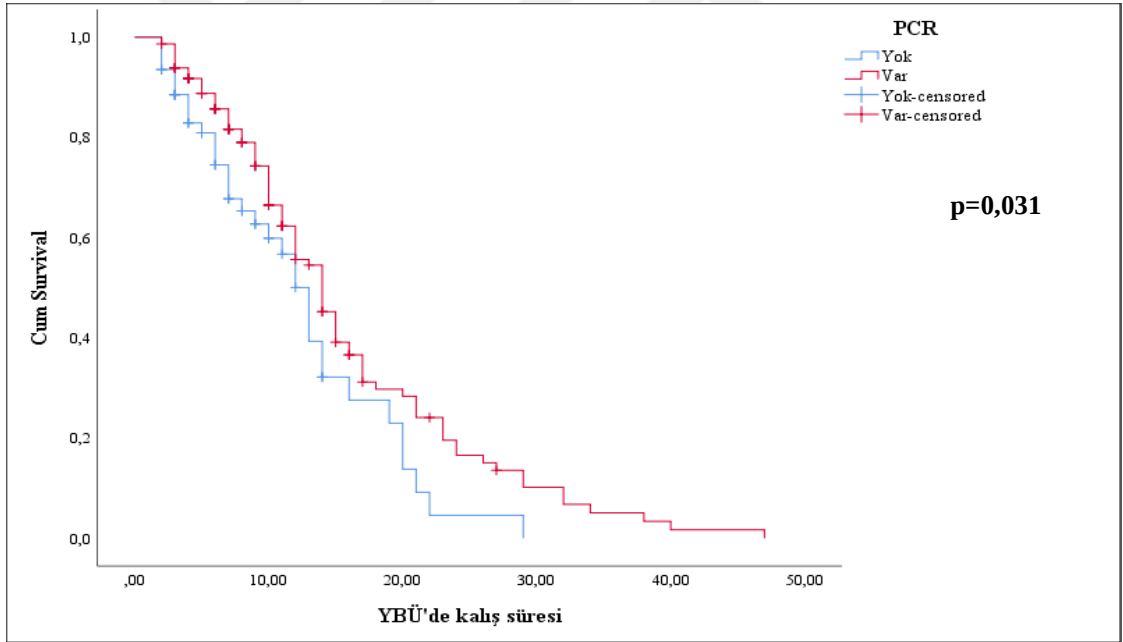
Tablo 14'ün devamı;

YBÜ’de kalış süresi		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		p
				Lower Bound	Upper Bound	
	Overall		0,827	13,442	16,685	
Tedavi						
Tocilizumab	Yok	15,004	0,875	13,290	16,719	0,756
	Var	15,516	2,640	10,341	20,691	
IVIG	Yok	14,355	0,840	12,708	16,002	0,025
	Var	21,213	3,095	15,147	27,279	
Pulse metilprednizolon	Yok	14,330	0,979	12,413	16,248	0,076
	Var	17,083	1,555	14,035	20,131	
Metilprednizolon 1 mg/kg	Yok	15,167	0,935	13,335	16,999	0,946
	Var	14,337	1,473	11,449	17,225	
Metilprednizolon 40 mg	Yok	15,075	0,945	13,223	16,927	0,748
	Var	15,198	1,394	12,466	17,930	
Deksametozon 8 mg	Yok	14,615	0,874	12,901	16,329	0,133
	Var	18,760	2,673	13,520	24,000	
Anlamlı cut-off değerleri						
Horowitz 1	>170	13,974	2,320	9,427	18,522	0,558
	<170	15,266	,877	13,547	16,984	
Rox 1	>5,50	15,383	1,258	12,917	17,849	0,724
	<5,50	14,737	1,089	12,603	16,871	
Horowitz 2	>114	19,534	3,522	12,630	26,438	0,021
	<114	14,095	,847	12,434	15,755	
Rox 2	>5,20	17,643	2,849	12,060	23,227	0,068
	<5,20	14,197	,849	12,533	15,861	
Horowitz 3	>118,50	20,465	2,025	16,496	24,434	<0,001
	<118,50	11,757	,805	10,179	13,336	
Rox 3	>8,50	22,881	3,073	16,857	28,905	<0,001
	<8,50	12,509	,788	10,965	14,054	

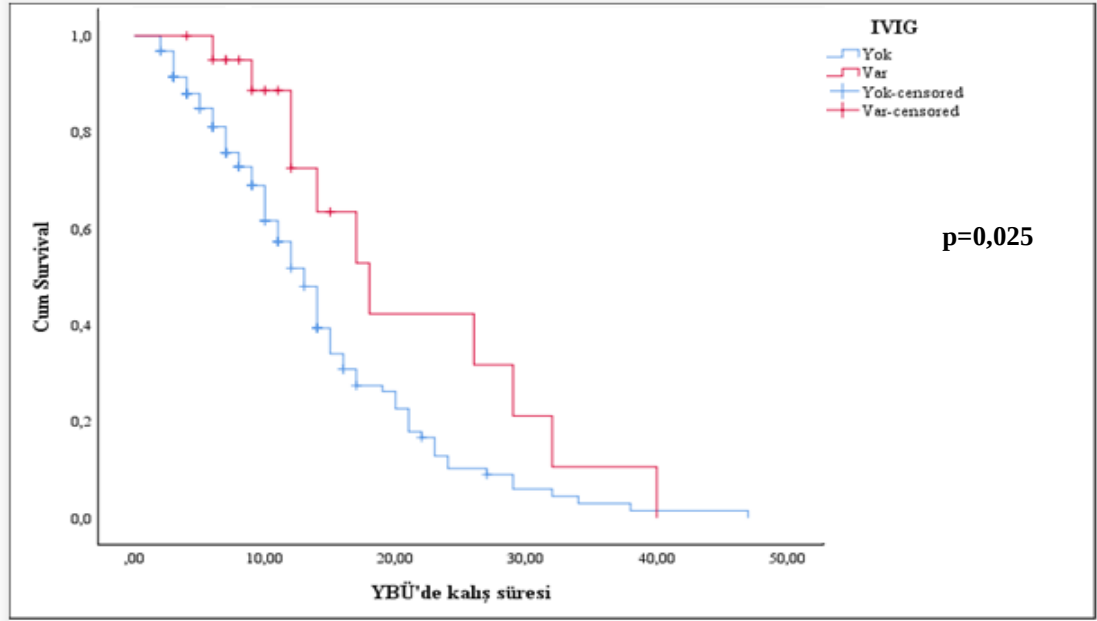
Kaplan Meier Testi



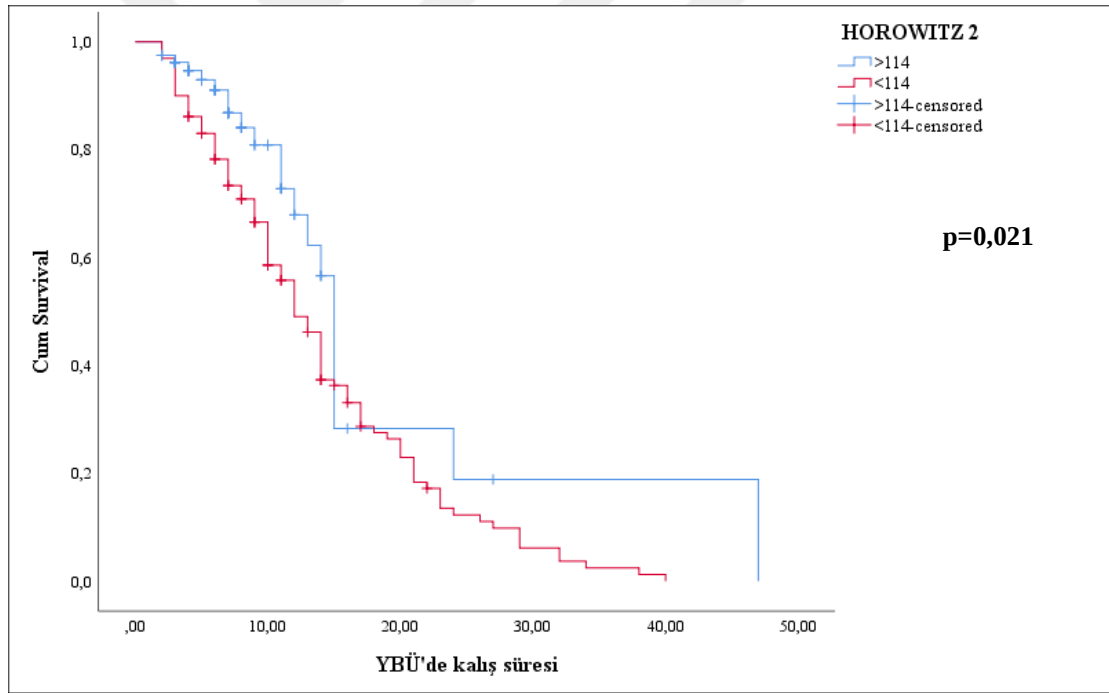
Şekil 16. KBH olanlarda ve olmayanlarda YBÜ'de kalış süresi



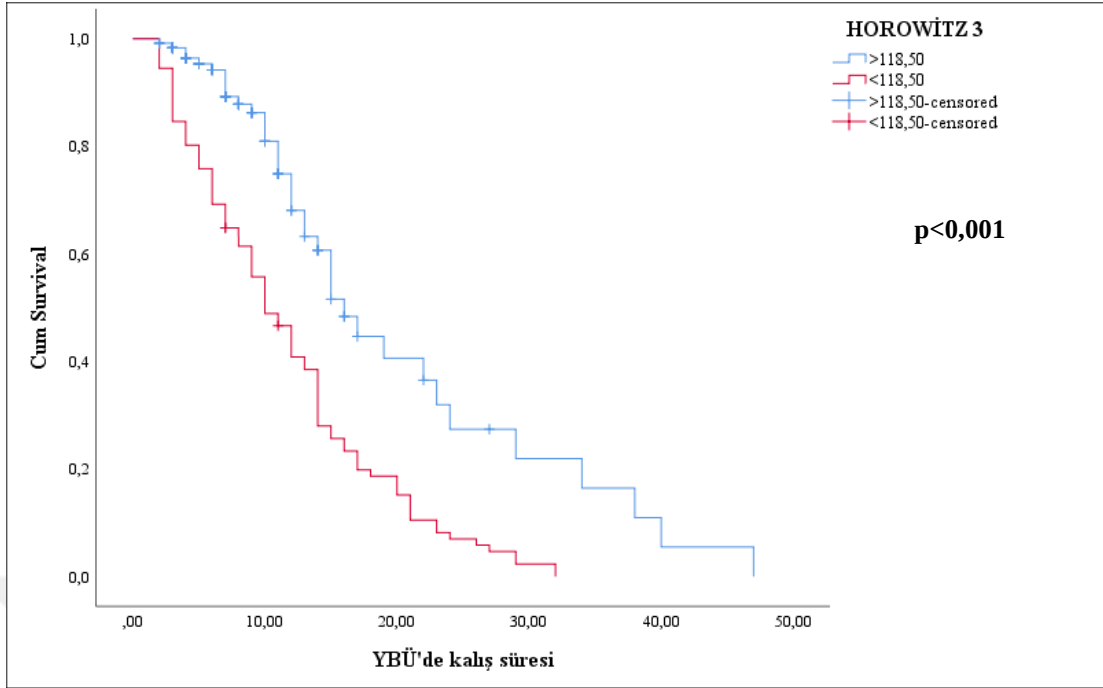
Şekil 17. PCR pozitifliği olanlarda ve olmayanlarda YBÜ'de kalış süresi



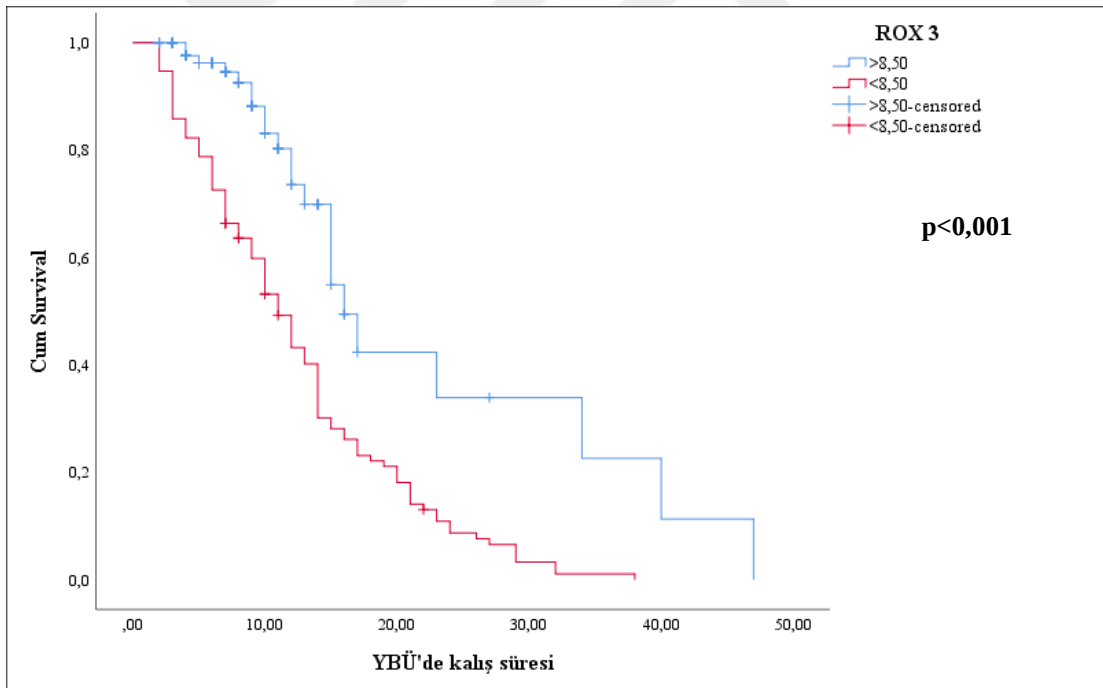
Şekil 18. IVIG alanlarda ve almayanlarda YBÜ'de kalış süresi



Şekil 19. Horowitz 2 değeri <114 ve >114 olanlarda YBÜ'de kalış süresi



Şekil 20. Horowitz 3 değeri <118,50 ve >118,50 olanlarda YBÜ'de kalış süresi



Şekil 21. Rox 3 değeri <8,50 ve >8,50 olanlarda YBÜ'de kalış süresi

Araştırmaya dahil edilen hastalarda ek hastalıklar, PCR pozitifliği, solunum destek tedavileri ve verilen medikal tedavilerin entübasyon ihtiyacı ile yapılan karşılaştırmalarında; KBH, malignite, diğer komorbidite, NIMV ihtiyacı ve mortalite ile entübasyon ihtiyacı arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Buna göre entübe

olan hastalarda KBH, malignite, NIMV ihtiyacı ve mortalite oranları entübe olmayanlara göre daha yüksektir (Tablo 15).

Tablo 15. Komorbitide, solunum destek tedavisi stratejileri ve medikal tedavilerin entübasyon ihtiyacı ile ilişkisi

		Entübasyon				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Ek hastalıklar						
HT	Yok	37	(45,68)	49	(37,98)	0,270
	Var	44	(54,32)	80	(62,02)	
DM	Yok	53	(65,43)	85	(65,89)	0,946
	Var	28	(34,57)	44	(34,11)	
KBH	Yok	71	(87,65)	96	(74,42)	0,021
	Var	10	(12,35)	33	(25,58)	
KKY	Yok	62	(76,54)	106	(82,17)	0,321
	Var	19	(23,46)	23	(17,83)	
İKH	Yok	63	(77,78)	95	(73,64)	0,499
	Var	18	(22,22)	34	(26,36)	
Astim	Yok	77	(95,06)	125	(96,90)	0,498
	Var	4	(4,94)	4	(3,10)	
KOAİ	Yok	74	(91,36)	107	(82,95)	0,085
	Var	7	(8,64)	22	(17,05)	
SVO	Yok	77	(95,06)	118	(91,47)	0,326
	Var	4	(4,94)	11	(8,53)	
Malignite öyküsü	Yok	78	(96,30)	104	(80,62)	0,001
	Var	3	(3,70)	25	(19,38)	
Diğer	Yok	57	(70,37)	63	(48,84)	0,002
	Var	24	(29,63)	66	(51,16)	
PCR pozitifliği	Yok	26	(32,10)	36	(27,91)	0,517
	Var	55	(67,90)	93	(72,09)	
Eksitüs	Yok	81	(100,00)	3	(2,33)	<0,001
	Var	0	(,00)	126	(97,67)	
Oksijen desteği						
NIMV	Yok	70	(86,42)	65	(50,39)	<0,001
	Var	11	(13,58)	64	(49,61)	
HFNO	Yok	49	(60,49)	75	(58,14)	0,736
	Var	32	(39,51)	54	(41,86)	

Tablo 15'in devamı;

		Entübasyon				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Tedavi						
Tocilizumab	Yok	72	(88,89)	118	(91,47)	0,535
	Var	9	(11,11)	11	(8,53)	
IVIG	Yok	72	(88,89)	117	(90,70)	0,671
	Var	9	(11,11)	12	(9,30)	
Pulse metilprednizolon	Yok	60	(74,07)	95	(73,64)	0,945
	Var	21	(25,93)	34	(26,36)	
Metilprednizolon 1 mg/kg	Yok	68	(83,95)	110	(85,27)	0,795
	Var	13	(16,05)	19	(14,73)	
Metilprednizolon 40 mg	Yok	72	(88,89)	111	(86,05)	0,549
	Var	9	(11,11)	18	(13,95)	
Deksametozon 8 mg	Yok	70	(86,42)	115	(89,15)	0,552
	Var	11	(13,58)	14	(10,85)	

Ki-Kare Testi

Entübasyon ihtiyacı ile yaş, hastanede yatış süresi, entübasyon zamanı, YBÜ'de kalış süresi ve YBÜ alınma zamanı arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre entübe olanların entübe olmayanlara göre yaşı, hastanede kalış süresi ve YBÜ'de kalış süresi anlamlı olarak daha fazla iken entübe olma zamanı ve YBÜ'ye alınma zamanı daha kısadır. YBÜ'ye kabul anından invaziv ventilasyona kadar geçen medyan süre 4 (aralık, 2–8) gün saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Yaş ve yatış sürelerinin entübasyon ile karşılaştırılması

	Entübasyon				p
	Yok		Var		
	Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	Ort±s.s	Medyan (P5-P75)	
Yaş	63,33±17,67	65 (51-77)	71,54±12,16	72 (62-81)	0,002
Hastanede yatış süresi	12±7,24	10 (6-17)	16±10,10	14 (9-21)	0,003
YBÜ'de kalış süresi	7,46±4,02	7 (4-10)	12,63±8,71	11 (6-16)	<0,001
YBÜ'ye alınma zamanı	5,16±5,01	3 (1-7)	4,16±4,82	2 (1-6)	0,040

Mann Whitney U Testi, Ort±s.s:Ortalama±Standart sapma, Medyan (Percentil 25-Percentil 75)

Entübasyon zamanı için komorbidite, PCR pozitifliği, solunum destek tedavileri ile medikal tedaviler ve belirlenen 3 günde Horowitz ve Rox indekslerinin mortaliteyi predikte edebileceği anlamlı cut-off değerlerinin sağ kalıma etkisi incelenmiştir. HFNO almayanlarda, Horowitz 1 <170, Rox 1 <5,50 , Horowitz 2 <114, Rox 2 <5,20 , Horowitz 3 <118,50 ve Rox 3 <8,50 olanlarda entübasyon zamanı için daha kötü bir sağkalım izlenmiştir (Tablo 17).



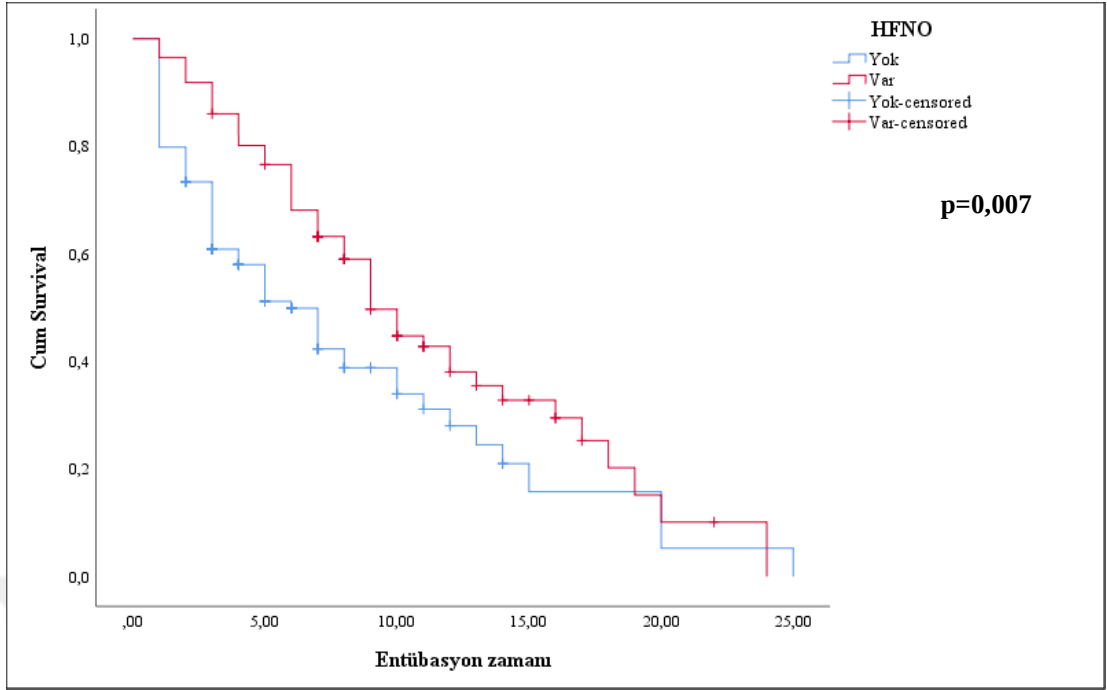
Tablo 17. Komorbitide, solunum destek tedavisi stratejileri, medikal tedaviler, Horowitz ve Rox indekslerinin entübasyon zamanı ile ilişkisi

Entübasyon zamanı		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		p
				Lower Bound	Upper Bound	
	Overall	9,634	0,625	8,410	10,858	
Ek hastalıklar						
HT	Yok	10,264	1,182	7,948	12,580	0,673
	Var	9,350	0,747	7,887	10,814	
DM	Yok	9,110	0,643	7,850	10,370	0,577
	Var	10,581	1,259	8,113	13,049	
KBH	Yok	10,004	0,716	8,600	11,408	0,074
	Var	7,946	1,239	5,517	10,374	
KKY	Yok	9,848	0,672	8,531	11,165	0,274
	Var	7,247	0,901	5,482	9,013	
İKH	Yok	9,738	0,724	8,319	11,156	0,685
	Var	9,121	1,242	6,687	11,555	
Astım	Yok	9,671	0,634	8,428	10,915	0,768
	Var	6,825	1,662	3,568	10,082	
KOAH	Yok	9,745	0,659	8,453	11,037	0,509
	Var	9,026	1,714	5,666	12,385	
SVO	Yok	9,757	0,654	8,475	11,039	0,344
	Var	8,247	2,264	3,809	12,685	
Malignite öyküsü	Yok	10,113	0,759	8,626	11,601	0,136
	Var	7,954	1,224	5,555	10,353	
Diğer	Yok	9,990	0,885	8,255	11,724	0,446
	Var	9,143	0,832	7,513	10,774	
PCR pozitifliği	Yok	9,266	1,055	7,199	11,333	0,893
	Var	9,767	0,760	8,277	11,256	
Oksijen desteği						
NIMV	Yok	10,346	1,135	8,122	12,570	0,150
	Var	8,792	0,794	7,235	10,348	
HFNO	Yok	8,366	0,881	6,640	10,093	0,007
	Var	11,285	0,882	9,556	13,013	

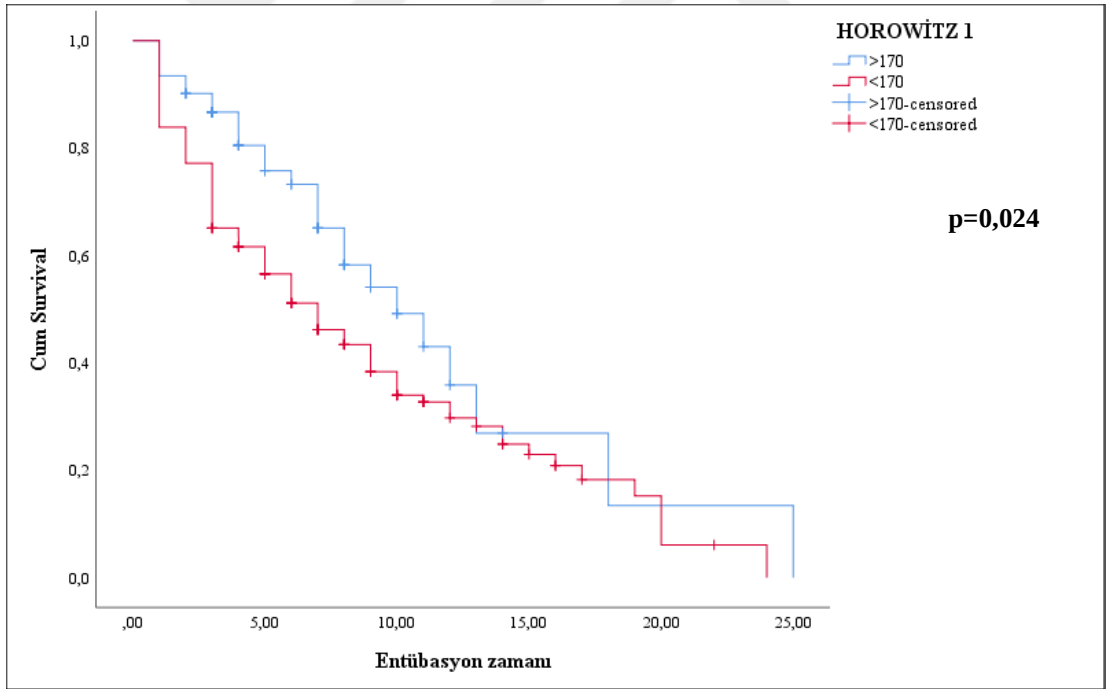
Tablo 17'nin devamı;

Entübasyon zamanı		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		p
				Lower Bound	Upper Bound	
	Overall	9,634	0,625	8,410	10,858	
Tedavi						
Tocilizumab	Yok	9,521	0,666	8,216	10,827	0,290
	Var	10,063	1,109	7,889	12,237	
IVIG	Yok	9,370	0,645	8,106	10,633	0,233
	Var	12,468	2,306	7,948	16,987	
Pulse metilprednizolon	Yok	9,676	0,721	8,263	11,089	0,823
	Var	9,085	1,077	6,973	11,197	
Metilprednizolon 1 mg/kg	Yok	9,519	0,682	8,184	10,855	0,589
	Var	9,989	1,444	7,158	12,820	
Metilprednizolon 40 mg	Yok	9,289	0,700	7,916	10,661	0,169
	Var	11,835	1,637	8,626	15,044	
Deksametozon 8 mg	Yok	9,610	0,664	8,309	10,912	0,751
	Var	8,609	1,146	6,362	10,856	
Anlamlı cut-off değerleri						
Horowitz 1	>170	11,339	1,522	8,356	14,322	0,024
	<170	8,929	,680	7,597	10,261	
Rox 1	>5,50	10,919	,838	9,276	12,562	0,003
	<5,50	7,826	,927	6,008	9,644	
Horowitz 2	>114	15,427	1,855	11,791	19,064	<0,001
	<114	7,706	,622	6,487	8,924	
Rox 2	>5,20	13,479	1,711	10,126	16,832	<0,001
	<5,20	7,849	,642	6,592	9,107	
Horowitz 3	>118,50	14,414	1,293	11,880	16,948	<0,001
	<118,50	6,166	,564	5,060	7,272	
Rox 3	>8,50	17,713	1,369	15,030	20,396	<0,001
	<8,50	6,887	,565	5,780	7,993	

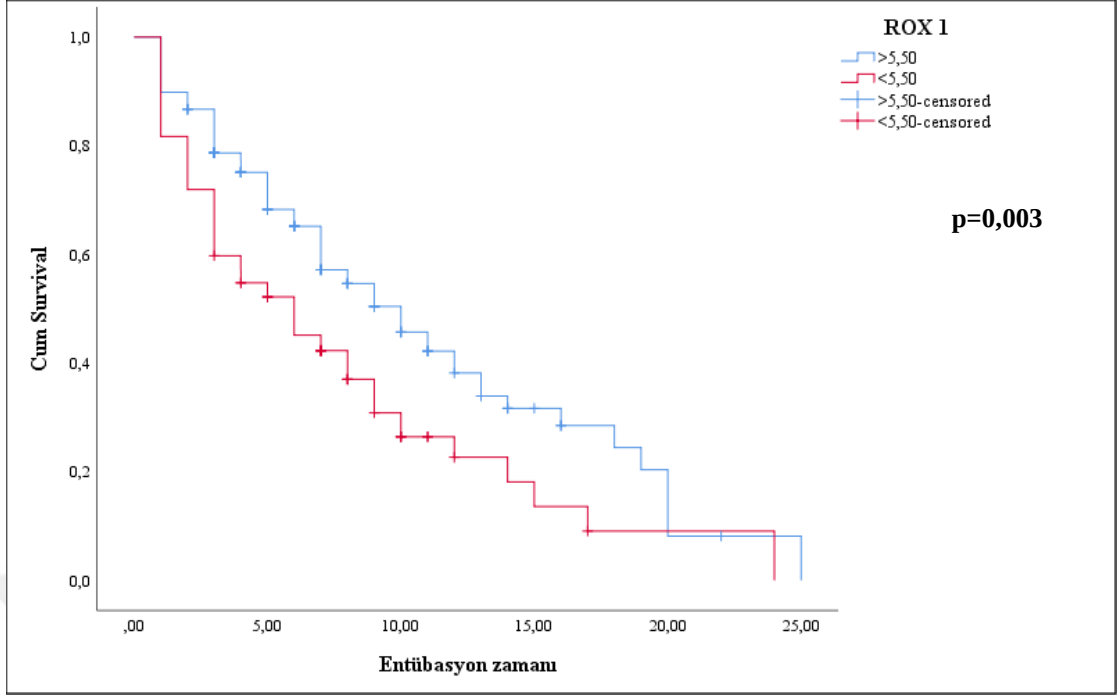
Kaplan Meier Testi



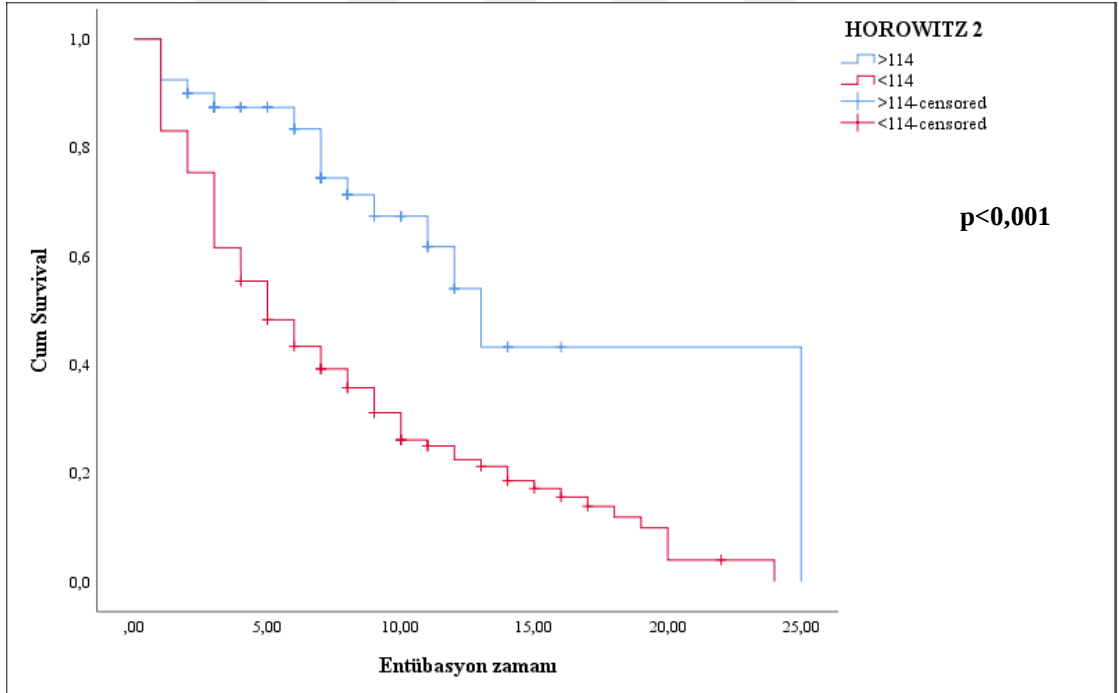
Şekil 22. HFNO alan ve almayan hastalarda entübasyon zamanı grafiği



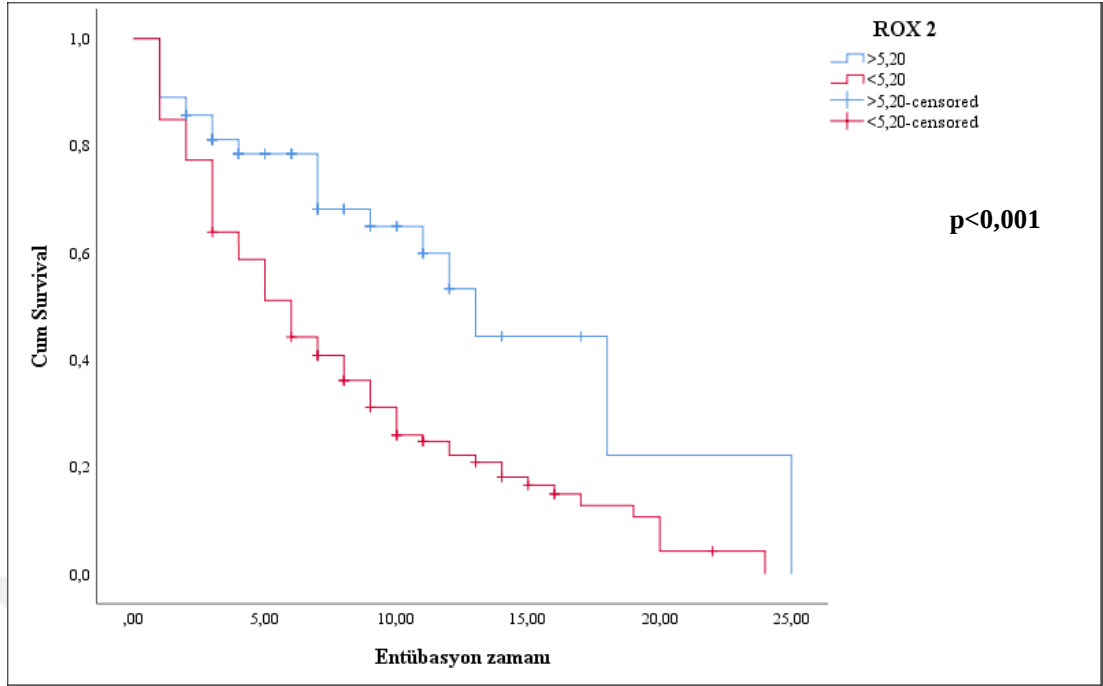
Şekil 23. Horowitz 1 değeri <170 ve >170 olanlarda entübasyon zamanı grafiği



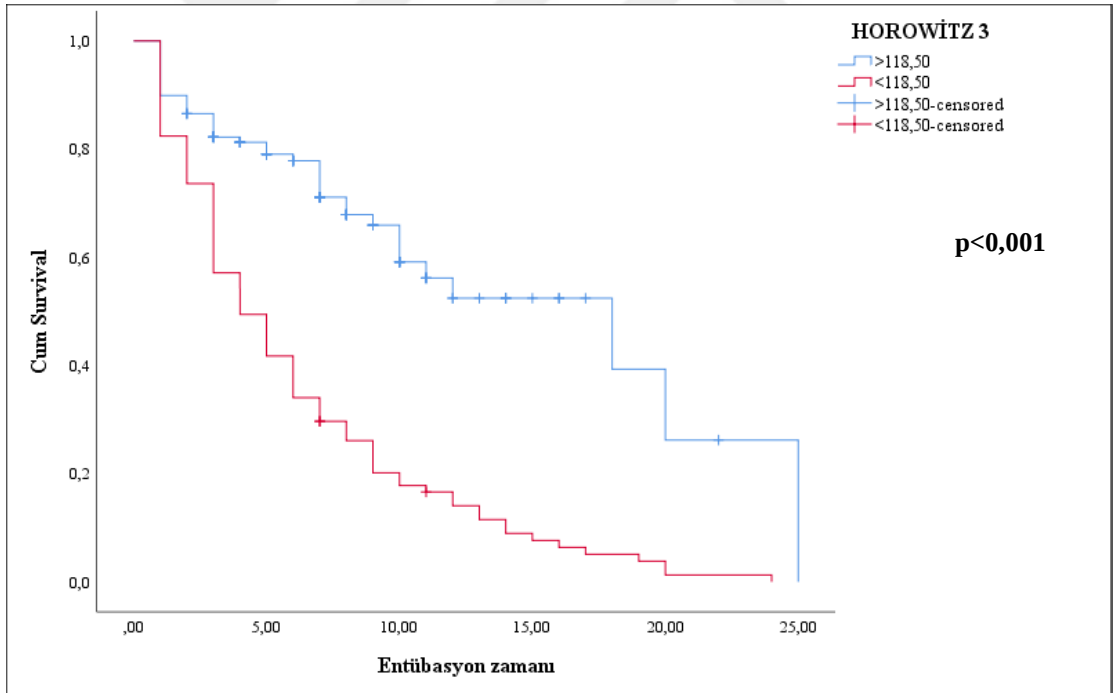
Şekil 24. Rox 1 değeri <5,50 ve >5,50 olanlarda entübasyon zamanı grafiği



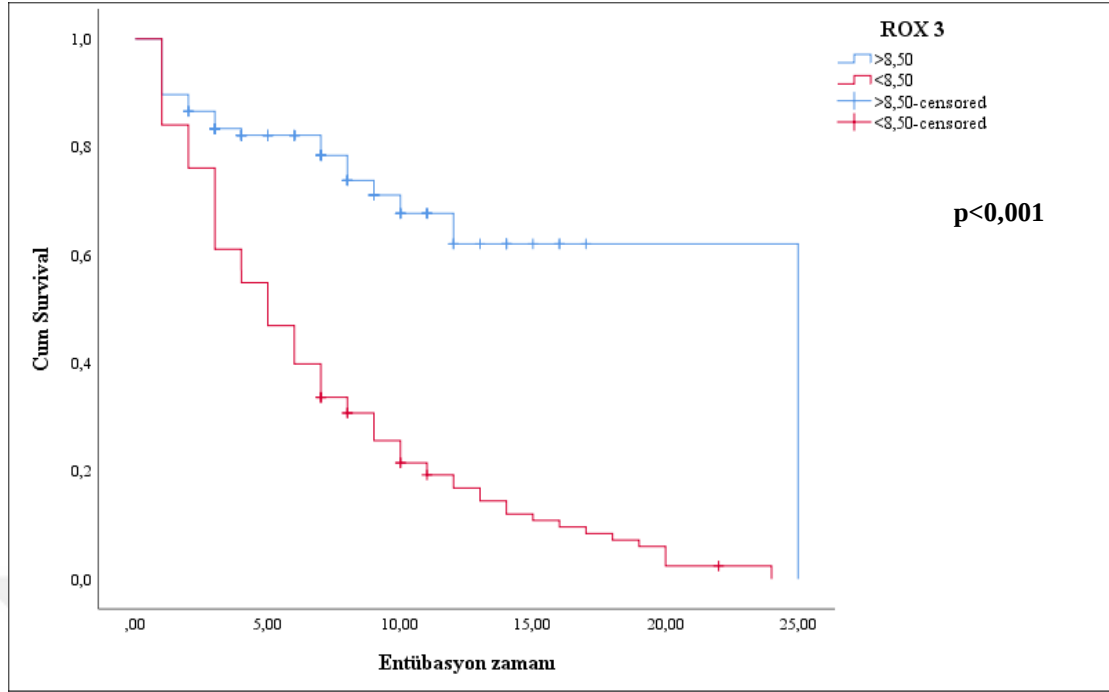
Şekil 25. Horowitz 2 değeri <114 ve >114 olanlarda entübasyon zamanı grafiği



Şekil 26. Rox 2 değeri >5,20 ve <5,20 olanlarda entübasyon zamanı grafiği



Şekil 27. Horowitz 3 değeri <118,50 ve >118,50 olanlarda entübasyon zamanı grafiği



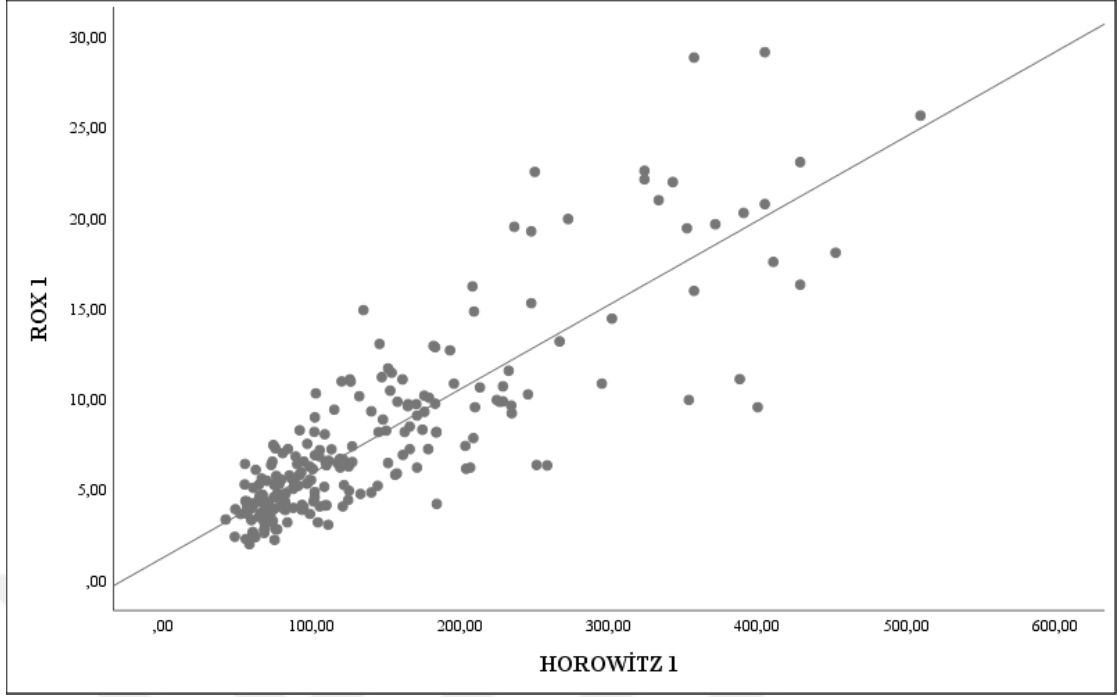
Şekil 28. Rox 3 değeri <8,50 ve >8,50 olanlarda entübyasyon zamanı grafiği

Horowitz ve Rox ölçümleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Horowitz 1 - Rox 1 arasında, Horowitz 2 - Rox 2 arasında ve Horowitz 3 - Rox 3 arasında aynı yönlü ilişki vardır (Tablo 18).

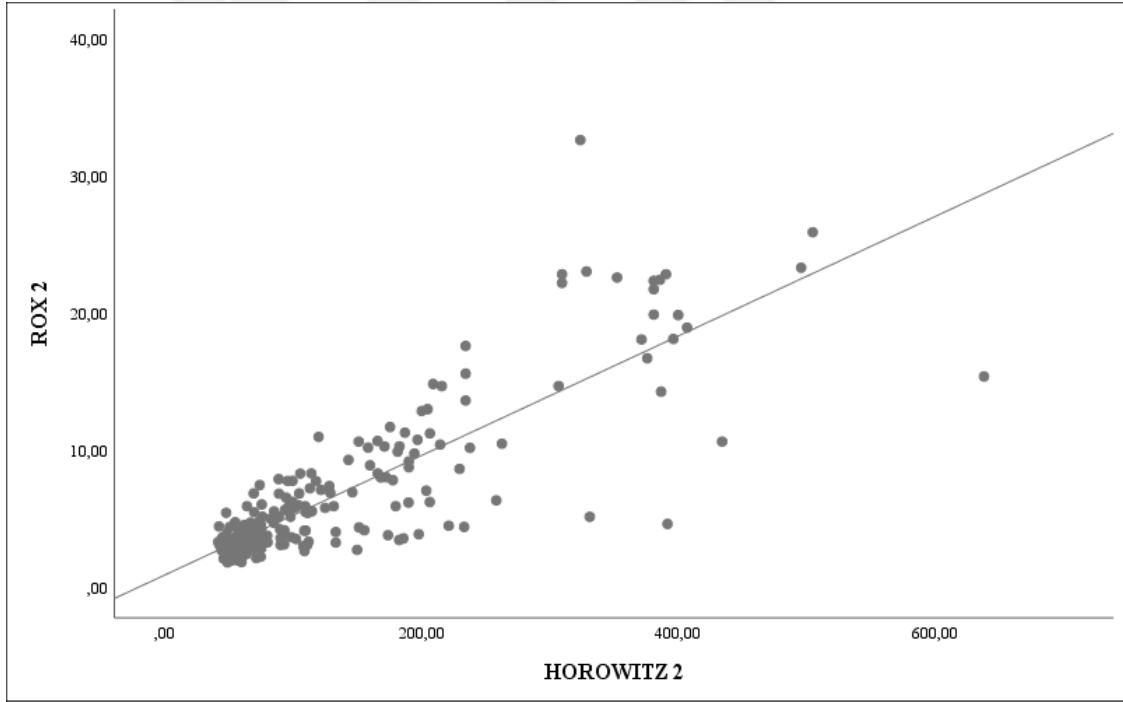
Tablo 18. Belirlenen günlerde Horowitz ve Rox ölçümleri arasındaki korelasyon

	Horowitz 1 - Rox 1	Horowitz 2 - Rox 2	Horowitz 3 - Rox 3
r	0,822	0,802	0,887
p	<0,001	<0,001	<0,001

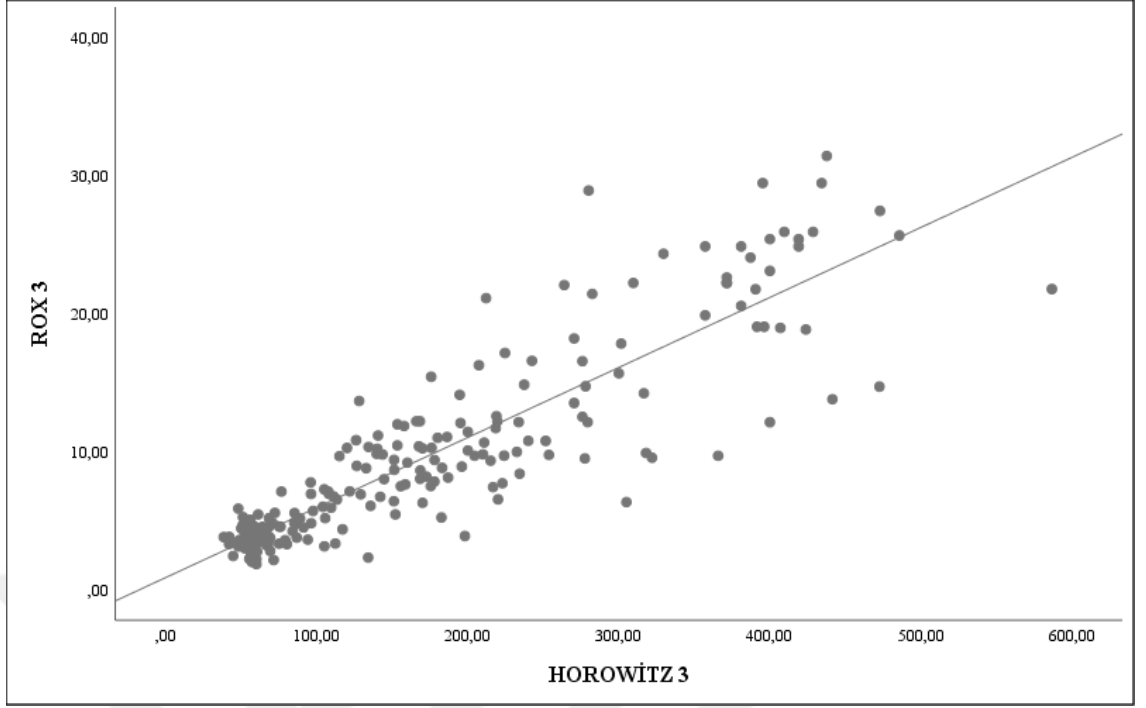
Spearman Korelasyon Testi



Şekil 29. Horowitz 1 - Rox 1 korelasyon grafiği



Şekil 30. Horowitz 2 - Rox 2 korelasyon grafiği



Şekil 31. Horowitz 3 - Rox 3 korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarda şiddetli hastalığa sahip olanların yaklaşık beşte birinin yoğun bakım ünitesine kabule ihtiyacı olabileceği yayınlanmış veriler ile gösterilmiştir (1). SARS-CoV-2 ile ilişkili ARDS'nin prognozu diğer oluşumların ARDS'sinden daha kötü seyretmektedir ve COVID-19'dan kaynaklanan morbidite ve mortalitenin nedeni olarak çoğunlukla ARDS tablosu gösterilmektedir (1, 2). Hipoksik COVID-19 pnömonisi olan hastalardan oluşan kohortumuzda Rox ve Horowitz indekslerinin entübasyon ve mortalite riskini değerlendirmede anlamlı olduğu ve birbirleriyle aynı yönlü çok güçlü ilişkileri olduğu bulunmuştur.

Çalışmamıza pandeminin ilk bir yılındaki hastalar dahil edilmiş olup o dönem şartları değerlendirildiğinde; tedavi protokollerinin tam bilinmemesi, etkisi olmayan deneme ilaçlarının kullanılıyor olması, aşı planlarının henüz başlamamış olması, immunsupresif tedavilerinin tam bilinmemesi ve rutin tedaviye geçmemesi yüksek mortalitede etkili olabilir. Hastalar yoğun bakımda izlenirken ek enfeksiyon ve komplikasyonların gelişmesi, ARDS tablosu ve buna bağlı gelişen multiorgan yetmezliği mortaliteyi artıran faktörlerdir.

COVID-19 pandemisi boyunca yapılan çalışmalarda erkeklerin hastalık, hastaneye yatış ve ölüm oranlarının kadınlardan fazla olduğu gösterilmektedir (2, 29, 106). Yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonuna ilişkin cinsiyetler arasındaki bu farklılıkların nedeni olarak androjenin TMPRSS2 transkripsiyonunu artırması gösterilmiştir (107). Önceki çalışmalara benzer olarak araştırmamızdaki bireyler 122 (%58,1) erkek, 88 (%41,9) kadın cinsiyette olup, YBÜ'de takip edilen orta ve ağır ARDS tablosunda olan hastaları içeren çalışmamızdaki bulgularımız, cinsiyetin hastalık insidansı ve şiddeti üzerinde etkili olduğunu desteklemektedir.

COVID-19'un yaşlı kişilerde daha şiddetli hastalığa neden olduğu ve mortal seyrettiği yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (29, 35, 58, 60). Endotel hasarında yaşa bağlı artış ve bunun sonucu olarak pıhtılaşma yollarının aktivasyonu ve mikrotrombüs oluşumu, SARS-CoV-2'nin insan hücrelerine girişi için ana reseptör olan ACE-2 ve TMPRSS2 reseptörlerinin sayısı ve afinitelerinin yaşla birlikte artması,

yaşlanmayla birlikte bağışıklık yaşlanması da görülmesi yaşlı erişkinlerde hastalığın şiddetini artıran durumlar olarak öne sürülmektedir (108). Çalışmamızda da IMV ihtiyacı olan ve eksitus olan hasta popülasyonu daha yaşlıdır ve yaş ile mortalite ilişkili bulunmuştur.

Değerlendirmiş olduğumuz bu hasta kohortunda, hastarın %88'inde en az 1 komorbidite vardı; bu oran, Grasselli ve arkadaşları (%68) ile Wang ve arkadaşlarının (%72,2) bildirdiğinden yüksek, diğer birçok raporlardakinden çok daha yüksekti (1, 2, 39, 59). Yapılan bir çalışma yüksek komorbidite indeksinin mortalite oranı ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir; bu durum, kronik patolojilerin ve daha az fonksiyonel rezervin COVID-19 hastalarında kısa süreli sağkalımın temel belirleyicilerinden olduğunu ima etmektedir (109). Çalışmamızda ek hastalık oranının bu kadar fazla olmasının nedeni İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na ait YBÜ'de COVID-19 hastalarını takip etmemiz ve bu hastaların özellikle tarafımıza yönlendirilmesi olabilir. Dolayısıyla mortalite oranlarımız üzerinde bu durumunun etkisi olduğu açıktır.

Çalışmamızda önceki raporlara benzer şekilde (1, 39, 59), HT en yaygın görülen komorbiditeydi ve bunu kardiyovasküler bozukluklar, DM izledi. Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak KBH, KOAH ve malignite de çalışmamızda oran olarak yüksek saptanmıştır. KBH ve malignite öyküsü, artan hastane mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir ki bu da yapılan çalışmalarla uyumludur (29).

COVID-19 pandemisi öncesinde de ARDS hastane içi mortalitede büyük bir paya sahiptir, hastanede toplam ölüm oranlarının %40'ını oluşturduğu düşünülmektedir ve şiddetli ARDS'li hastalarda bu oran %50'ye yaklaşmaktadır (96). SARS-CoV-2 ile ilişkili ARDS'nin prognozunun, diğer oluşumların ARDS'sinden daha kötü olduğuna dikkat edilmelidir. COVID-19 ilişkili ARDS için hastane içi ölüm oranı %62 olarak tahmin edilmiştir ve ventilatördeki yoğun bakım hastaları için bu oran %94'e ulaşmaktadır (110). Bunun yanı sıra ARDS, COVID-19 hastalarında en önemli ölüm nedenidir (58). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hızlı ilerleyen orta ve ağır ARDS tablosunda bulunan COVID-19 hastalarıydı. Yaptığımız çalışmada mortalite oranı %60 bulunmuştur ve bu yapılmış çalışmalar ile uyumludur. Kocayiğit ve ark. yapmış olduğu YBÜ'de takipli hastaların alındığı kohortta yaş ortalaması ve Horowitz

oranı çalışmamıza alınan hastalar ile çok yakın olup mortalite oranı %50,5 saptanmıştır (60), ancak bu çalışmada hastaların %75'inde komorbid hastalık vardır ayrıca hastaların %20'si yazım aşamasında hala YBÜ'de takiplidir ve mortalite oranının artabileceği gözden kaçırılmamalıdır.

COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takibi gerekli olan kritik hastalarda invaziv mekanik ventilasyon (IMV)'a ihtiyaç duyma oranı farklı vaka serilerinde değişiklik göstermektedir ve her zaman yüksek mortalite ile ilişkilidir, bu oran Wang'ın çalışmasında %29, Docherty'nin çalışmasında %55, Zhou'nun çalışmasında %64, Arentz'in çalışmasında %71, Grasselli'nin çalışmasında %88 bulunmuştur (29, 35, 59, 111, 112). Türkiye'de yapılan bir çalışmada YBÜ'de takip edilen hastaların %60'ında invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç olmuştur (60). Bizim çalışmamızda bu oran %61,4 olarak bulunmuş ve yapılan çalışmalar ile benzerdir.

IMV ile takipli hastalarda sağkalım oranı düşük seyretmektedir ve çalışmamızda 3 hasta (%2,4) ekstübe edilerek YBÜ'den taburcu edilmiştir. Bizim kohortumuzla uyumlu olarak bu oran Wang ve ark. (111) ile Zhou ve ark. (35) çalışmasında %3, Kocayigit ve ark. çalışmasında %1,6'dır (60). Kocayigit ve ark. çalışmasında yazım aşamasında hastaların yaklaşık %20'sinin hala YBÜ'de takipli olduğu düşünülürse bu oranın artabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Grasselli ve ark. yapmış olduğu çalışmada bu oran %16 olup (59); çalışmaya alınan hastaların median yaşı, en az bir komorbid hastalığa sahip olma oranının çalışmamıza göre oldukça düşük olması ve ayrıca YBÜ'ye kabul anında median Horowitz oranının 160 iken çalışmamızda 110 olması, yani daha ağır ARDS tablosundaki hastaların çalışmamıza dahil edilmesinin çalışmalar arasındaki farkı oluşturduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda bu kohorta göre KOAH ve astım gibi kronik akciğer patolojilerinin oranının çok yüksek olması, çalışmamızdaki hastalarda başlangıçtaki akciğer rezervinin düşük olmasına bağlı mortaliteyi artırmış olabilir. Docherty ve ark. yapmış olduğu çalışmada mekanik ventilasyon alan hastaların %17'si sağ olarak taburcu edilmiştir. Herhangi komorbiditeye sahip olan hastalar %77 olarak belirtilmiş KOAH ve astım gibi kronik akciğer patolojileri kohorttaki hastalarda yüksek orandadır, çalışmamızla uyumlu olarak median yaş ortalaması 73 olan bu çalışmada IMV alan hastalar genel kohorta göre ve çalışmamızdaki hastalara göre oldukça gençtir (median

yaş 61), ayrıca hastaların ARDS tablosunun ciddiyeti hakkında bir veri sunulmamıştır (29). Grasselli ve Docherty ve arkadaşlarının yaptığı bu iki çalışmadaki YBÜ'deki genel mortalite oranı da çalışmamıza göre oldukça düşüktür (%26 ve %32) ancak sırasıyla, hastaların %58 ve %41'inin raporlama tarihinde hala yoğun bakım ünitesinde takip ediliyor olması mortalitenin olduğundan çok daha yüksek olacağını düşündürmektedir. Zhou ve ark. çalışmasında ise YBÜ'ye kabul edilen hastalar arasında genel mortalite oranı %78 saptanmıştır (35).

COVID-19'da bakteriyel/fungal koenfeksiyonlar oldukça az görülmektedir (85). Araştırmamıza dahil edilen hastalarda sekonder enfeksiyon 53 (%25,23) hastada görülmüş ve bu oran çoğu çalışmaya göre oldukça yüksektir. Yayınlanmış çalışmaların retrospektif bir incelemesinde hastanede yatan COVID-19 hastaların sadece %7'sinde bakteriyel koenfeksiyon bulundu ve bu durum YBÜ'de takip edilen kritik hastalarda %14'e yükseldi (86). IMV ile takipli hastalarda mortalite oranımızın yakın olduğu iki çalışma ile oranlarımız kıyaslandığında; Kocayiğit ve ark. YBÜ'de takipli hastalar ile yapılan ve hastaların 29'unda (%28,2) bakteriyel koenfeksiyon gelişen çalışması ile oranlarımız uyumludur (60). Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında ise sekonder enfeksiyon oranı çalışmamızdakinden daha yüksektir (35). Bu durum IMV alan hastalarda mortalitenin yüksek olmasının nedenleri arasında, sekonder enfeksiyon gibi komplikasyon oranlarının artışının etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Barotravma, çalışmamızda 3 (%1,4) hastada saptanmıştır, bunlardan ikisi IMV ile takipli iken pnömotoraks görülmüş ve hastalar ex olmuştur. Çalışmamızdaki bu oran diğer çalışmalar ile kıyaslandığında oldukça düşüktür (89). Hastalara uygulanan solunum desteğinin seçiminde ve uygulanan mekanik ventilasyon yönetiminde Sağlık Bakanlığı'nın güncel COVID-19 Tedavi Rehberleri esas alınarak koruyucu ventilasyon stratejisi uygulanmış; ARDS'li hastaların yönetildiği şekilde düşük tidal volüm ve plato basınçlarında mekanik ventilasyon sağlanmıştır. Ancak çalışmamızda bu verilere yer verilmediği için bu konuda yorum yapmak mümkün olmayacaktır.

Çalışmamızda sekonder enfeksiyon 53 (%25,23) hastada görülmüş; 26 (%39,39) trakeal aspirat, 31 (%46,96) kan, 9 (%13,63) idrar kültürü olmak üzere 66 kültür üremesini olmuştur. Bunlar arasında en sık enfeksiyon nedeni Klebsiella Pneumoniae iken Acinetobacter Baumannii ikinci sıklıkta görülmektedir. Viral

pnömoni nedeniyle hastanede yatan hastalarda görülen sekonder enfeksiyonları araştıran bir çalışmada hastaların %26,7'sinde bakteriyel koenfeksiyon saptanmış; *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* en sık izole edilen patojenler olmuştur (113), bu veriler çalışmamızla uyumludur. COVID-19'lu hastalarda yapılan meta-analizde *Mycoplasma pneumoniae* en çok sekonder enfeksiyon nedeni iken *Klebsiella pneumoniae* 4. ve *Acinetobacter baumannii* 6. en sık üreyen bakteri olmuştur (86). Meta-analiz ile çalışmamız arasındaki; sekonder enfeksiyon oranları ve üreyen mikroorganizmalar arasındaki farkların, kohortumuzdaki hastaların YBÜ popülasyonu olması dolayısıyla daha fazla invaziv girişime maruz kalması ve ventilatör ilişkili enfeksiyonların görülmesi nedeniyle oluştuğu kanaatindeyiz.

COVID-19 hastalarında sekonder enfeksiyon sıklığı az olmasına rağmen çoğu hasta antibiyoterapi almaktadır (85). Özellikle YBÜ'de takipli hastalarda antibiyotik tedavisi alma oranı artmaktadır, %100'e yakındır (2, 38). Çalışmamızda hastaların dörtte birinde kültür ile kanıtlanmış bir bakteriyel enfeksiyon olmasına rağmen hastaların neredeyse tamamına antibiyotik tedavisi verilmiş ve kültür üremelerine göre tedavi eskalasyon veya de-eskalasyon yapılmıştır.

COVID-19 hastalarında sepsise ek olarak hiperkoagülopati ve endotel disfonksiyonu, pulmoner emboli ve/veya alt ekstremitelerde derin ven trombozu gelişimine katkıda bulunabilir (77). Çalışmamızda hiçbir hastada pulmoner tromboemboli veya derin ven trombozu görülmemiştir. Neredeyse bütün hastaların, kontrendikasyon olmadıkça 12 saatte 1 mg/kg enoksaparin ile terapötik antikoagülasyon almış olması bunun nedeni olarak düşünülmüştür. Bununla birlikte klinik şüphe olmaması ve/veya YBÜ'de takipli hastaların transferinin zorlukları ve enfeksiyon bulaştırma endişeleri nedeniyle görüntüleme yöntemlerinin kısıtlı olarak yapılması, olası vakaların gözden kaçırılmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda belirlenen günlerde ölçülen troponin değerlerinin mortalite ile ilişkisine bakılmış ve ölen hastalarda daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bununla birlikte ölen ve sağ kalan hastalarda, troponin seyrindeki dinamik değişiklikler anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca araştırmaya dahil edilen hastalardan 27 (%12,8)'si MI nedeniyle YBÜ'ye interne edilmiştir veya takiplerinde MI saptanmıştır. Kardiyak troponin konsantrasyonunun 99. persentil üst

referans limitinin üzerinde olması miyokard hasarı olarak tanımlanır (64). COVID-19 hastalarında miyokard hasarı yaygındır ve miyokard hasarının endotrakeal entübasyon veya mortalite dahil daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (61). Bilaloğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada YBÜ’de takipli hastalarda saptanan %13,9’luk (73) oran bizim kohortumuzla uyumludur, yine aynı çalışmada tüm hastalar içinde MI sıklığı %8,9 bulunmuş ve bu durum kritik hastalarda MI sıklığının daha yüksek olacağını düşündürmüştür.

IMV ile takip edilen hastalarda mortalitenin bu kadar yüksek olması entübasyonu engelleyecek tedavi stratejilerine olan ihtiyacı göstermektedir. Bu amaçla YBÜ’lerde HFNO ve NIMV kullanılmaktadır. Pandeminin ilk aşamalarında aerosol oluşumu ve virüsün yayılmasıyla ilgili potansiyel riskler nedeniyle kullanımı kısıtlanan noninvaziv ventilasyon (NIV) yöntemleri, Li ve arkadaşları tarafından yapılan inceleme ile aerosollerin dağılımının geleneksel oksijen maskelerine benzer olduğunun gösterilmesiyle daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır (114). Bizim kohortumuzda 75 (%35,7) hasta NIMV, 86 (%40,9) hasta HFNO almıştır ancak 41 (%19,5) hastada bu iki solunum destek tedavisi ardışık veya dönüşümlü kullanılmıştır, dolayısıyla 120 (%57,1) hasta noninvaziv ventilasyon yöntemiyle desteklenmiştir. YBÜ popülasyonu için yapılan çeşitli çalışmalarda noninvaziv ventilasyon yöntemi kullanımı %0 (60), %11 (59), %23,8 (112), %41,7 (39), %62 (2) olarak raporlanmıştır. Verilerin bu kadar çeşitli olmasında etkenler; hipoksinin ciddiyeti ile entübasyon oranlarının artması, hastaların bilinç durumuna bağlı NIV yöntemlerini tolere edemeyecek olmaları olabilir ayrıca bazı hastanelerde YBÜ dışında da NIV yöntemlerinin kullanılması bu oranları azaltmıştır. Bununla birlikte çalışmamızın zamanı dikkate alındığında, COVID-19’un erken evrelerinde aerosol oluşumu ve bulaş riski nedeniyle NIV yöntemlerinden kaçınılmıştır.

Çalışmamızda NIMV kullanılan 86 hastadan 62 (%72)’si eksitus olmuştur ve entübasyon ihtiyacı olan ve eksitus olan hastalarda NIMV ihtiyacı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bellani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ARDS şiddeti arttıkça NIMV başarısızlığı ve YBÜ mortalitesinin arttığı görülmüş ve NIMV kullanımı bağımsız olarak YBÜ mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur (115). Çalışmamız popülasyonuna göre ortalama yaşı oldukça düşük olan; Wu ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada NIMV kullanılan hastalar arasında eksitus oranı %62 (58), Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında %92,3 bulunmuştur (35). Bu iki çalışmada da hastaların mortalitesi hakkında en etkili faktörlerden olan ARDS şiddeti hakkında bilgi verilmemiştir. Yine çalışmamıza göre genç hasta popülasyonu içeren Yang ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %79,3 saptanmış (38) olup çalışmaya dahil edilen hastalarda ortalama Horowitz indeksi sağ kalanlarda 100, ölenlerde 62,5 olup çalışmamıza göre oldukça düşüktür (çalışmamızda sağ kalanlarda 175, ölenlerde 126). Kohortumuzdaki hastaların orta ve şiddetli ARDS tablosunda olması mortaliteyi etkilemiştir. Ayrıca hastalarımızın yaş ortalamasının çok daha yüksek olması ve popülasyonun ek hastalıkları dolayısıyla, solunum kaslarının gücü ve akciğer rezervi daha düşük olup bu durum NIMV toleransını etkilemiş olabilir. Bununla birlikte akut solunum yetmezliği olan spontan soluyan, entübe edilmemiş hastalar yüksek solunum dürtüsü ile büyük tidal hacimlerle ve potansiyel olarak zararlı transpulmoner basınç dalgalanmalarıyla nefes alarak vasküler sızıntıyı kötüleştirebilirler (116). Her ne olursa olsun NIV yöntemlerinin entübasyonu geciktirerek mortaliteyi artırmış olabileceği ihtimali yadsınamaz. Yapılan iki çalışmada noninvaziv ventilasyonun başarısızlığının, muhtemelen gecikmiş entübasyon nedeniyle, aşırı mortalite ile sonuçlanabileceği öne sürülmüştür (117, 118).

Agarwal ve arkadaşlarının ARDS'li hastalarda NIMV kullanımının mortalite ve entübasyon oranına etkisini değerlendirdikleri bir meta-analizde entübasyon oranı %30 ila %86 arasında değişmiş ve havuzlanmış entübasyon oranı %48 bulunmuştur. Ölüm oranı ise %15 ile %71 arasında değişmekte ve birleştirilmiş ölüm oranı %35 saptanmıştır. Bu sonuçlar ile ARDS'li hastalarda neredeyse %50'lik bir NIV başarısızlık oranı öne sürülmekte, bu nedenle bu hastalarda NIMV dikkatli kullanılmalıdır (119). COVID-19'a bağlı ARDS gelişmiş hastalar ile yapılan çalışmamızda ve benzer çalışmalarda bu oran daha yüksek saptanmakla birlikte, bu çalışmayı destekler bulgular elde edilmiştir.

Mellado-Artigas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut hipoksemik solunum yetmezliği olan ($PO_2/FiO_2 < 300$ mmHg) COVID-19 hastalarında, YBÜ'ye kabul sonrası HFNO kullanımının erken IMV tedavisine kıyasla ventilatörsüz günlerde artışa yol açtığı ancak tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalitede etkisinin olmadığı

bulunmuştur (120). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da HFNO kullanılan hastalarda entübasyon zamanı anlamlı olarak daha uzun saptanmış, entübasyon ve mortalite açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Zucman ve arkadaşlarının yapmış olduğu COVID-19 ilişkili hipoksemik solunum yetmezliği olan 60 hastada; HFNO kullanımı değerlendirilmiş olup hastaların üçte birinde entübasyon ihtiyacını ortadan kaldırdığı görülmüştür [21 hasta (%34) HFNO'de başarılı oldu ve YBÜ'den taburcu edilmiş, hastaların 39'unda (%63) IMV gerekliliği olmuş ve 2'si (%3) HFNO altındayken entübasyon yapmama emri nedeniyle ölmüştür] (121). Çalışmamızda da bu verileri doğrular şekilde HFNO ile takip edilen 32 hasta (%37,2) HFNO ile başarılı olarak taburcu edilmiş, 54 hasta (%62,8) entübe edilerek IMV ihtiyacı olmuştur. Ayrıca mortalite açısından bakıldığında HFNO alan hastalardan 33'ü (%38,3) taburcu edilmiştir, dolayısıyla HFNO tedavisinin hastaların üçte birinden fazlasında mortaliteyi engellediği söylenebilir.

COVID-19'lu HFNO ile takip edilen 272 denek ile yapılan bir çalışmada, HFNO başarısızlığı yüksek mortalite ile sonuçlanırken (%45,4), erken (IMV öncesi $\leq$ 48 saat HFNO tedavisi) veya geç başarısızlık ($>$ 48 saat) gruplarında mortalite açısından istatistiksel fark bulunmamıştır (103). Kang ve arkadaşlarının akut solunum yetmezliği olan ve HFNO ile takip edilen hastalarda yapmış olduğu çalışmada HFNO başarısızlığı sonrası mortalite %46,3 iken, erken ve geç başarısızlık durumları kıyaslandığında; erken başarısızlık grubu daha iyi YBÜ mortalitesi ve ekstübasyon başarısı ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuç, uzun süreli entübasyon gecikmesinin solunum kas yorgunluğunu ve kalp fonksiyon bozukluğunu indükleyebilmesi ve bunun da kötü hastane sonuçlarına yol açması olarak değerlendirilmiştir (122). İki çalışmada benzer mortalite oranları saptanmış olup çalışmamızda HFNO başarısızlığında mortalite %61,6 ile daha yüksektir. Ayrıca çalışmamızda HFNO tedavisinin süresi değerlendirilmemiştir ancak hastaların çoğu $>$ 48 saat tedavi almıştır. Kohortumuzdaki hastaların yaşı ve komorbiditeleri dolayısıyla fonksiyonel kapasitelerinin daha düşük olmasına bağlı mortalitenin daha yüksek saptandığını öngörmekteyiz ancak HFNO ile devam edilme ısrarının kaçınılmaz entübasyon gereksinimini geciktirmesi olasılığı, kötü klinik sonuçların nedeni olabilir. Bununla

birlikte bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda non-invaziv solunum destek tedavilerinin ardışık veya dönüşümlü kullanılması dolayısıyla, tek başına HFNO başarısı veya başarısızlığından bahsetmek doğru olmayabilir.

Arteriyel kısmi oksijen basıncı (PaO_2) ile solunan oksijen fraksiyonu (FiO_2) arasındaki oran (Horowitz) COVID-19'da akut solunum yetmezliğinin şiddetinin bir belirteci olarak kullanılmaktadır, çeşitli çalışmalarda mortalitede etkili olduğu dolayısıyla prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (38, 59, 60, 106). Çalışmamızda da bu oran ölen ve sağ kalan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve YBÜ'ye kabul günü, entübasyon günü ve ölüm günü bakılan sonuçlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de anlamlılık devam etmiştir. Bununla birlikte ölen ve sağ kalan hastaların takiplerinde, bu oranın dinamik profiline bakıldığında; eksitus olan hastalarda önce azalmış sonrasında artmış, sağ kalanlarda giderek artmıştır. Sağ kalanların taburcu olduğu gün horowitz oranındaki bu artış, hastalığın prognozunu belirlemede etkin bir faktör olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Prediletto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başvuru anında bakılan Horowitz indeksi için, IMV ihtiyacı veya ölüm açısından anlamlı bir cut-off değeri belirlenmiş ve bu oran %59 duyarlılık ve %83 özgüllükle 180 olarak bulunmuştur (123). Çalışmamızda da hastaların YBÜ'ye kabulünde bakılan Horowitz indeksinin, mortalite açısından değerlendirilmesi ile kesme değeri %79,3 duyarlılık ve %41,6 özgüllük ile 170 bulunmuştur. Çalışmamızda değerlendirilen diğer günlerde ise entübasyon günü/ortanca gün için belirlenen 114 cut-off değeri en yüksek duyarlılık (%83,3), eksitus/taburculuk günü için belirlenen 118,5 cut-off değeri en yüksek özgüllük (%96,4) elde edilen değerlerdir. Prediletto ve arkadaşlarının kohortunda hastaların başvuru anında ortalama horowitz oranı 189,4 iken çalışmamızda 146,2'dir.

Rox indeksi, Roca ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve akut solunum yetmezliği olan pnömonili hastalarda HFNO başarısızlığını dolayısıyla entübasyon ihtiyacını öngördürmektedir. Bu çalışma ile HFNO tedavisinin başlangıcı sonrası 12. saatte ölçülen Rox indeksinin $\geq 4,88$ olmasının tutarlı bir şekilde daha düşük entübasyon riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (101). Yine ARDS ile seyreden COVID-19 pnömonili hastalarda Rox indeksinin etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş ancak eşik değeri çalışmalar arasında farklılık göstermiştir. Hu ve

arkadaşları HFNO tedavisinin başlangıcından 6 saat sonra Rox indeksinin > 5.55 olmasının HFNO tedavisi sonuçları için iyi bir öngörücü kapasiteye sahip olduğunu bildirmiş, 5,55'ten büyük bir Rox indeksinin %61,1 duyarlılığa, %84,6 özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (102). Chandel ve arkadaşları tarafından COVID-19 hastalarında yapılan başka bir çalışma, HFNO tedavisinin başlangıcından 2, 6 ve 12 saat sonra >3.0 Rox indeksinin, sonraki HFNO tedavisi başarısını belirlemek için %85,3 duyarlılık gösterdiğini ancak HFNO başarısızlığından sonra ölüm oranının yüksek olduğunu saptamıştır (%45,4) (103). Prakash ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 5 tanesi YBÜ ortamında olmak üzere 8 çalışmayı içeren bir meta-analizde; Rox indeksi incelemesinin oksijen tedavisinin hangi saatinde hesaplandığının indeksin ayırt edici gücü üzerinde anlamlı bir etkisi gözlemlenmezken, kesme değeri >5 kullanan çalışmalarda, ≤ 5 kesme değerine kıyasla daha yüksek ayırım doğruluğu gösterilmiştir ve dahil edilen çalışmalarda kullanılan eşik değeri, homojen ve klinik olarak kabul edilebilir eşik değerinin elde edilmesiyle 2,7 ile 5,9 arasında değişmiştir (104). Vega ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, YBÜ dışında HFNO tedavisi alan hastalarda entübasyonun en iyi öngörücüsü olarak tedavinin 12. Saatinde bakılan Rox indeksini ve en iyi eşiği 5,99 (Özgüllük %96 Duyarlılık %62) olarak tanımlamış dahası $<5,99$ olan Rox değerini artan mortalite ile ilişki olduğunu saptamışlardır (124). Zucman ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların YBÜ'ye kabulünün 4. saatinde Rox ölçümü $\geq 5,37$ olması, sonrasında daha düşük entübasyon riski ile anlamlı şekilde ilişkiliydi (121).

Bildiğimiz kadarıyla, az sayıda çalışma Rox indeksini mortaliteyi öngören bir faktör olarak değerlendirmiştir. Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile sepsis veya septik şoklu hastalarda 10 veya daha düşük bir Rox indeksinin, 28 günlük mortalite için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bulmuşlardır (125). Leszek ve arkadaşları COVID-19 ile takipli entübe hastalarda, entübasyon öncesi non-invaziv oksijenizasyon desteği altında iken 0-8 saat arasındaki medyan Rox değerlerin mortalite ile ilişkisini değerlendirmiş ve hayatta kalan hastalarda median Rox değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ayrıca sağkalımı tahmin etmek için en iyi eşik değerinin ≥ 7 olduğunu bulmuşlardır (126). Gianstefani ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, COVID-19 hastalarında acil servise başvuru anında $<22,3$ olan bir ROX indeksi, %74,8'lik bir duyarlılık ve %65,9'luk bir özgüllük ile istatistiksel

olarak daha yüksek 30 günlük mortalite ile ilişkili bulunmuştur (127). Gianstefani ve arkadaşlarının çalışmasındaki popülasyonun çoğunluğu solunum desteği almamış ve ARDS kriterlerini karşılamamıştır, COVID-19 hastalığın klinik seyri ve ARDS gelişim zamanı dikkate alındığında [dispne semptomatik hastalarda ortalama 5 gün sonra ortaya çıkar ve dispne başlangıcından kısa bir süre sonra ARDS gelişebilir(38)] bu kohorttaki hastalarda hesaplanan Rox indeksinin bir çok çalışmadan daha yüksek saptanması açıklanmış olur. Çalışmamızda da Rox indeksi YBÜ'ye kabul anında (0. saat), entübasyon günü/ortanca gün ve eksitus/taburculuk gününde değerlendirilmiş; tüm ölçümlerde sağkalan/ölen hastalarda ve entübe edilen/entübe edilmeyen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Yani bu sonuç düşük bir Rox indeksinin daha yüksek mortalite riskini öngördüğünü doğrular. Bunun yanında etkin bir cut-off değeri bulunmuş ve bu değer 0. saatte 5,50 (Özgüllük %71 Duyarlılık %46) olup yapılan çalışmalar ile uyumludur. Entübasyon günü/ortanca günde <5,20 (Özgüllük %75 Duyarlılık %77) ve eksitus/taburculuk gününde <8,50 (Özgüllük %89 Duyarlılık %82) bir Rox değerinin mortaliteyi predikte edebileceği öngörülmüştür.

ARDS'nin tanısını koymak ve seyrini takip etmek için genellikle arteriyel kanülasyon yoluyla elde edilen arteriyel kan gazı analizine ihtiyaç vardır. Bununla birlikte COVID-19 ile ilişkili koagülopati, arteriyel kateter bölgesinde sık ve ciddi trombotik komplikasyonlara neden olabilir ve hasta için ekstremita iskemisi gibi olası zararlı sonuçlar doğurabilir (3). Dolayısıyla invaziv olmayan etkin yöntemlerin kullanımı önemlidir. SpO_2/FiO_2 , ARDS'li hastalarda tanıya yararlılığı gösterilen PaO_2/FiO_2 ile iyi bir korelasyona sahiptir ($r = 0,89$) (100). COVID-19 tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada da S/F ve Horowitz oranlarının dağılım grafiği doğrusal bir korelasyon göstermiştir ($r = 0,86$) (128). Zaccagnini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada S/F ve Rox indeksi ile Horowitz indeksi arasındaki korelasyon incelenmiş olup hafif ARDS grubunda her iki non-invaziv parametre de anlamlı düzeyde korelasyon göstermezken, orta ve şiddetli ARDS'de her iki invaziv olmayan değişkenin Horowitz ile korelasyonu orta/güçlü ve oldukça anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada Horowitz indeksi ile karşılaştırılan S/F oranı, Rox indeksinden daha iyi bir korelasyon göstermiş ve bu durumun sessiz hipoksemi fenomeni nedeniyle solunum sayısı değerinin geniş bir dağılımı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Rox ve Horowitz indeksi arasındaki korelasyon katsayısı (r) orta ve şiddetli ARDS'de sırasıyla 0,433 ve

0,506 saptanmış ve orta şiddette korele bulunmuştur (129). Zaboli ve arkadaşlarının yapmış olduğu, Rox indeksinin acil serviste triaj değerlendirmesinde kullanılabilirliğini değerlendiren çalışmada Rox değerleri, Horowitz değerleriyle yüksek derecede pozitif korelasyon ($r = 0,650$) göstermiştir (130). Bu çalışmada Rox indeksi 72 saat içinde ARDS gelişimini öngörmeye kullanılmış dolayısıyla çoğu hastada başvuru anında ARDS kriterleri karşılanmamıştır.

Çalışmamızda belirlenen üç farklı zaman diliminde bakılan Rox ve Horowitz indeksleri karşılaştırılmış r değerleri sırasıyla 0,82, 0,80, 0,88 bulunmuş ve her üç zamanda da yüksek pozitif korelasyon saptanmıştır. Zaccagnini ve ark. çalışmasından farklı olarak çalışmamızda hastalar ARDS derecelerine göre sınıflandırılmamakla birlikte ortanca Horowitz indeksine göre değerlendirildiğinde; YBÜ'ye kabul gününde ve ekisitaburculuk gününde orta şiddette ARDS, entübasyon günü/ortanca gün ise şiddetli ARDS tablosu hastalar arasında hakimdir ve korelasyon açısından bir fark saptanmamıştır. Rox indeksi; non-invazivdir, hızlıdır ve kolayca tekrarlanabilir. COVID pnömonisi olan hastalarda Horowitz indeksinin yerine kullanılabilir ve pandemi sırasında sınırlı kaynaklara sahip ortamlarda ve büyük bir hasta akışı göz önüne alındığında oldukça faydalı olabilir. Ancak dikkat edilmesi ve gözden kaçırılmaması gerekir ki; COVID-19 hastalarında oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sola veya sağa kayması, daha düşük saturasyon seviyelerinde SpO_2 'nin yanlış ölçümü ve kritik hastalık sırasında S/F oranı ile P/F oranı arasında uyumsuzluk olabilir. Dahası, oksihemoglobin disosiasyon eğrisine göre, SpO_2 ve FiO_2 arasındaki doğrusal korelasyon SpO_2 %100 olduğunda kaybolur ve SpO_2 %100 olduğunda PaO_2 tahmin bile edilemez.

COVID-19 tanılı YBÜ'de takipli hastalarda yapılan bir çalışmada S/F ve P/F oranlarının dağılım grafiği doğrusal bir korelasyon göstermiş ($r = 0.86$); IMV gereken ve gerekmeyen hastalar arasında, YBÜ'ye kabul anındaki S/F ve P/F oranında fark saptanmamıştır. Bu çalışmada Rox indeksi değerlendirilmemiştir ancak ventile edilen gruptaki hastalar, hastalığın ilk aşamasında takipne ve yardımcı kasların kullanımı ile oksijenasyonu sürdürebildiği gerçeğine işaret ederek, başvuru sırasında anlamlı olarak daha fazla taşikardik ve takipneik saptanmıştır (128).

Hastaların yoğun bakımdaki COVID-19 tedavisi değerlendirilmiş olup, pandeminin ilk dönemlerinde önerilmiş olan kolşisin, kinin, D vitamini, A vitamini, favipravir tedavileri bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Hastalar almakta oldukları tocilizumab, IVIG ve kortikosteroid tedavileri açısından değerlendirilmiş olup ölen ve sağ kalan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kortikosteroidler pandeminin başlangıcından itibaren, hastalarda farklı zamanlarda ve dozlarda kullanılmıştır. Yuqing Cui ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz, kortikosteroidlerin kullanımının IMV ihtiyacını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığını ve özellikle pulse metilprednizolon kullanımının hastaların sağkalımı üzerinde faydalı etkileri olduğunu göstermiştir (131). RECOVERY çalışmasında 10 güne kadar deksametazon kullanımının, IMV daha yüksek oranda olmak üzere oksijen alan hastalarda daha düşük mortalite ile sonuçlandığı gösterilmiştir (132). Dolayısıyla kılavuzlar, IMV'li hastalarda sistemik kortikosteroidlerin kısa süreli uygulanmasını tavsiye etmektedir (133). Günümüzde COVID-19'lu hastalarda kortikosteroid kullanımı desteklenmektedir, ancak türü, dozu, başlama zamanı ve süresi daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır. Çalışmamızda da kortikosteroidler Sağlık Bakanlığı'nın önerileri doğrultusunda pandeminin farklı zaman dilimlerinde farklı dozlarda kullanılmıştır ve dozlar arasında mortalite veya IMV ihtiyacı açısından bir fark saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak çalışmamızdaki hasta popülasyonunun yaş ortalaması yüksek ve komorbid hastalıkları fazla olan kırılgan hastalardan oluşması olduğu kanaatindeyiz. Ayrıca gruplar arasında istatistiksel anlamlılığı sağlayacak yeterli popülasyon sağlanamaması da bu durumda etkili faktör olarak değerlendirilmiştir.

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında, hastalığın şiddeti ve mortalite ile ilişkilendirilebilen çeşitli laboratuvar parametrelerinde anormallikler görülmektedir. Özellikle lenfopeni olmak üzere sitopeniler, aminotransferaz, D-dimer, laktat dehidrojenaz seviyelerinde artış, yüksek inflamatuvar belirteçler ve koagülasyon testlerinde anormallikler yaygın laboratuvar bulguları arasındadır (38). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında D-dimer, beyaz kan hücresi ve nötrofil seviyelerindeki artış ve şiddetli lenfopeni kritik hastalık veya ölümle ilişkilendirilmiştir ve klinik durum kötüleştiğinde kan üre ve kreatinin seviyeleri giderek artmıştır (39). Yine Zhou

ve arkadaşlarının çalışmasında lenfopeni, lökositoz ve yüksek ALT, LDH, troponin, kreatin kinaz, D-dimer, ferritin, IL-6, kreatinin ve prokalsitonin değerleri ölen hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır dahası D-dimer, kardiyak troponin I, ferritin, LDH ve IL-6 seviyeleri, hastaların takipleri boyunca hayatta kalanlara kıyasla ölenlerde açıkça yükselmiş ve hastalık kötüleştikçe artmıştır (35). Çalışmamızda da diğer çalışmalarda olduğu gibi ölen hastalar ve sağ kalanlar arasında benzer laboratuvar parametresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ek olarak ex olanların trombosit, monosit ve hemoglobin değerleri daha düşük iken kreatinin, CRP, prokalsitonin değerleri daha yüksektir. Ayrıca laboratuvar bulgularının dinamik profili değerlendirildiğinde ex olanlarda lökosit sayısı, D-dimer, procalsitonin, ferritin klinik takipleri boyunca artarken, sağ kalanlarda sürekli azalmıştır.

Çalışmamızda ölen ve sağ kalan hastalarda YBÜ'ye alınma zamanı, hastanede ve YBÜ'de kalış süresi karşılaştırılmıştır. Hastanede kalış süresi için medyan süre ölen hastalarda 14 (aralık, 9-21) gün, sağ kalan hastalarda 11 (aralık, 6-17) gün iken YBÜ'de kalış süresi için medyan süre ölen hastalarda 11 (aralık, 6-16) gün, sağ kalanlarda 7 (aralık, 4-10) gün saptanmış ve ölen hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Kliniğe yatışından YBÜ'ye alınmasına kadar geçen süre arasında ise anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca hastanede ve YBÜ'de kalış süreleri entübasyon ihtiyacı olan ve olmayan hastalar açısından da karşılaştırılmış olup yine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Dahası YBÜ'ye alınma zamanı için medyan süre entübe olmayanlarda 3 (1-7) gün ve entübe olanlarda 2 (1-6) gün bulunmuş ve anlamlı fark saptanmıştır. Çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak; Kocayigit ve arkadaşlarının çalışmasında ortalanca yoğun bakımda kalış süresi, ölen hastalarda 7 (4-10) gün ve YBÜ'den taburcu edilen hastalarda 6 (3,8-10,2) gün bulunmuş ve anlamlı fark saptanmamıştır (60). Yang ve arkadaşlarının çalışmasında ölen hastalarda YBÜ'ye kabulden ölüme kadar geçen medyan süre 7 (3-11) gün saptanmıştır (38) ve bu süre kohortumuzdakinden oldukça kısadır. Bununla birlikte aynı çalışmada semptomların başlangıcından YBÜ'ye kabule kadar geçen medyan süre, hayatta kalanlar ve kalmayanlar arasında farklılık göstermemiş, çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir. Yang ve arkadaşlarının çalışmasında, hayatta kalmayanlar için kabulden ölüme kadar geçen medyan süre 10 (aralık, 6-15) gündür (111) kohortumuz ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda saptanmış olan Horowitz ve Rox değerlerinin mortaliteyi predikte edeceği öngörülen anlamlı kesme değerleri kullanılarak, bu değerlerin entübasyon zamanı, YBÜ’de ve hastanede kalış sürelerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmanın planlanmasında belirlenen üç farklı zaman diliminde ölçülen Rox ve Horowitz indekslerinin belirlenen kesme değerinin altında olan hastalarda entübasyon zamanı anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır. YBÜ’ye kabul anında bakılan Rox ve Horowitz değerinin belirlenen cut-off değeri, hastane ve YBÜ yatış zamanı açısından anlamlı fark oluşturmamıştır. Horowitz ve Rox indeksinin entübasyon günü/ortanca gün için belirlenen cut-off değeri, hastanede kalış süresi açısından anlamlı iken YBÜ’de kalış süresi açısından sadece Horowitz anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızın sınırlamaları, öncelikle retrospektif tasarıma sahip olması dolayısıyla non-invaziv solunum desteği stratejilerinin nasıl yönetileceğini önceden tanımlanmamasıdır. IMV'ye geçişe ilgili doktorlar tarafından karar verildi ve bu konuda farklı hekimlerin farklı görüşleri olabilir. İkincisi, mekanik ventilasyon ayarları ve süresi gibi bazı özel bilgiler eksikti. Burada sunulan bulguların daha büyük bir kohort çalışmasını veya prospektif denemeleri teşvik edeceğini umuyoruz.

6. SONUÇ

SARS-CoV-2 pnömonisi olan kritik hastaların mortalitesi yüksektir. Komorbiditeleri ve ARDS'si olan daha yaşlı hastalar yüksek ölüm riskine sahiptir. IMV ihtiyacı olan hastalarda mortalite oranlarının yüksek seyretmesi non-invaziv oksijenizasyon stratejilerinin kullanımının faydalarını göstermekte ancak bu tedavilerin kaçınılmaz olan entübasyonu geciktirmemesi önem arz etmektedir. Pandemi dönemi, özellikle yeterli personel veya kaynak sağlanmadığında, hastane yoğun bakım üniteleri için büyük bir yük oluşturur. Bu durum kritik bakım alacak hastaları seçecek etkili indekslere ihtiyacı artırmaktadır. Horowitz ve Rox indeksleri entübasyon ve mortaliteyi göstermede etkin bulunmuştur. Rox indeksi hızlı ve kolayca tekrarlanabilir ayrıca non-invaziv olması olası komplikasyonların önüne geçmek açısından avantajlıdır.

Bu çalışmadaki veriler, SARS-CoV-2 pnömonisi olan kritik hastaların klinik seyri ve sonuçlarının değerlendirmesine izin verir. Klinisyenlerin hangi hastanın daha fazla kaynağa, özellikle de solunum desteğine ihtiyacı olacağını erken tespit etmelerine yardımcı olabilecek bir parametre bulmak, COVID-19 sonuçlarını optimize edebilir ve maliyet-fayda oranını iyileştirebilir. Yapılacak daha ileri çalışmalara hala ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
3. Dorigo W, Fargion A, Paperetti L, Falso R, Bonizzoli M, Fontanari P, et al. Increased rates of hand ischemia following arterial cannulation in patients with severe COVID19-related pneumonia. *Thromb Res*. 2020;194:33-5.
4. <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [
5. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10(4):368-73.
6. Coronaviruses. Zuckerman M, Bamford DH, editors. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2021.
7. Coronaviruses. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. Washington, DC: ASM; 2017.
8. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol*. 2012;86(7):3995-4008.
9. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*. 2012;4(6):1011-33.
10. Zhang XM, Kousoulas KG, Storz J. The hemagglutinin/esterase gene of human coronavirus strain OC43: phylogenetic relationships to bovine and murine coronaviruses and influenza C virus. *Virology*. 1992;186(1):318-23.
11. Freundt EC, Yu L, Park E, Lenardo MJ, Xu XN. Molecular determinants for subcellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame 3b protein. *J Virol*. 2009;83(13):6631-40.
12. Monto AS. Medical reviews. Coronaviruses. *Yale J Biol Med*. 1974;47(4):234-51.
13. <https://covid19.who.int/>. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard 2022 [

14. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
15. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3.
16. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-92 e6.
17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80 e8.
18. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-74.
19. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020;181(7):1489-501 e15.
20. Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell.* 2021;184(1):169-83 e17.
21. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2022.
22. Annex C: Respiratory droplets. Atkinson J., Chartier Y., Pessoa-Silva C.L., editors. Geneva: WHO; 2009.
23. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1628-31.
24. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7.
25. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021;174(5):655-62.
26. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.

27. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019- Frequently Asked Questions. *Clin Infect Dis*. 2020;71(11):2996-3001.
28. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7:CD013665.
29. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
30. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1124-6.
31. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA*. 2022;327(6):583-4.
32. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect*. 2020;22(9):481-8.
33. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
34. <https://covid19.saglik.gov.tr/>. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu 2022 [
35. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
36. Horwitz LI, Jones SA, Cerfolio RJ, Francois F, Greco J, Rudy B, et al. Trends in COVID-19 Risk-Adjusted Mortality Rates. *J Hosp Med*. 2021;16(2):90-2.
37. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6.
38. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.

39. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
40. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H1108316726. COVID-19: Clinical features 2022 [
41. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1072-7.
42. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41-E5.
43. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2:CD013665.
44. Islam N, Salameh JP, Leeflang MM, Hooft L, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11:CD013639.
45. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3).
46. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249-51.
47. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4.
48. Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(9):1233-45.
49. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1443.
50. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9.

51. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:CD013705.
52. Lou B, Li TD, Zheng SF, Su YY, Li ZY, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir J.* 2020;56(2).
53. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect.* 2020;81(1):147-78.
54. Letizia AG, Ge Y, Vangeti S, Goforth C, Weir DL, Kuzmina NA, et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):712-20.
55. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
56. Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-44.
57. Xiong S, Hong Z, Huang LS, Tsukasaki Y, Nepal S, Di A, et al. IL-1beta suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury. *J Clin Invest.* 2020;130(7):3684-98.
58. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.
59. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574-81.
60. Kocayigit H, Ozmen Suner K, Tomak Y, Demir G, Kocayigit I, Yaylaci S, et al. Characteristics and outcomes of critically ill patients with covid-19 in Sakarya, Turkey: a single centre cohort study. *Turk J Med Sci.* 2021;51(2):440-7.
61. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):533-46.
62. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):751-3.

63. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097-100.
64. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64.
65. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24.
66. Daniels CJ, Rajpal S, Greenshields JT, Rosenthal GL, Chung EH, Terrin M, et al. Prevalence of Clinical and Subclinical Myocarditis in Competitive Athletes With Recent SARS-CoV-2 Infection: Results From the Big Ten COVID-19 Cardiac Registry. *JAMA Cardiol*. 2021;6(9):1078-87.
67. Giustino G, Croft LB, Oates CP, Rahman K, Lerakis S, Reddy VY, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):628-9.
68. Sandoval Y, Januzzi JL, Jr., Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244-58.
69. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD, et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):957-66.
70. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D, et al. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1955-71.
71. Staedtke V, Bai RY, Kim K, Darvas M, Davila ML, Riggins GJ, et al. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature*. 2018;564(7735):273-7.
72. Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, Lassen MCH, Skaarup KG, Jensen JUS, et al. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2020;142(21):2080-2.
73. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 2020;324(8):799-801.
74. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(14):1846-60.

75. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23(6):1060-81.
76. van Gorp EC, Suharti C, ten Cate H, Dolmans WM, van der Meer JW, ten Cate JW, et al. Review: infectious diseases and coagulation disorders. *J Infect Dis*. 1999;180(1):176-86.
77. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-42.
78. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.
79. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019;181:77-83.
80. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2221-30.
81. Karadas O, Ozturk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci*. 2020;41(8):1991-5.
82. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):239-50.
83. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383(9927):1503-16.
84. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613-20.
85. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459-68.
86. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-75.
87. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, et al. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and

Factors Associated With Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab201.

88. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol.* 2020;92(7):797-806.
89. Rajdev K, Spanel AJ, McMillan S, Lahan S, Boer B, Birge J, et al. Pulmonary Barotrauma in COVID-19 Patients With ARDS on Invasive and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation. *J Intensive Care Med.* 2021;36(9):1013-7.
90. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep.* 2020;5(8):1149-60.
91. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020;370:m3379.
92. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2980.
93. Kurtz P, Bastos LSL, Dantas LF, Zampieri FG, Soares M, Hamacher S, et al. Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive Care Med.* 2021;47(5):538-48.
94. Mauri T, Wang YM, Dalla Corte F, Corcione N, Spinelli E, Pesenti A. Nasal high flow: physiology, efficacy and safety in the acute care setting, a narrative review. *Open Access Emerg Med.* 2019;11:109-20.
95. Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, Mancebo J, Mauri T, Helviz Y, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2226-37.
96. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016;315(8):788-800.
97. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
98. Van de Louw A, Cracco C, Cerf C, Harf A, Duvaldestin P, Lemaire F, et al. Accuracy of pulse oximetry in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2001;27(10):1606-13.
99. Jubran A. Pulse oximetry. *Intensive Care Med.* 2004;30(11):2017-20.

100. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB, et al. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132(2):410-7.
101. Roca O, Messika J, Caralt B, Garcia-de-Acila M, Sztrymf B, Ricard JD, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care*. 2016;35:200-5.
102. Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):324.
103. Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoora V, et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. *Respir Care*. 2021;66(6):909-19.
104. Prakash J, Bhattacharya PK, Yadav AK, Kumar A, Tudu LC, Prasad K. ROX index as a good predictor of high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2021;66:102-8.
105. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4381-9.
106. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345-55.
107. Mohamed MS, Moulin TC, Schioth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*. 2021;71(1):3-8.
108. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child*. 2020.
109. Pott Junior H, Cominetti MR. Comorbidities predict 30-day hospital mortality of older adults with COVID-19. *Geriatr Nurs*. 2021;42(5):1024-8.
110. Kosyreva A, Dzhililova D, Lokhonina A, Vishnyakova P, Fatkhudinov T. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of SARS-CoV-2-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Immunol*. 2021;12:682871.
111. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N, et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1430-4.

112. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-4.
113. Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, et al. Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol*. 2019;10:2752.
114. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J*. 2020;55(5).
115. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):67-77.
116. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):438-42.
117. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2012;38(3):458-66.
118. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Arabi Y, Apezteguia C, Gonzalez M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2452-60.
119. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care*. 2010;55(12):1653-60.
120. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernandez-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care*. 2021;25(1):58.
121. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD, Contributors. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1924-6.
122. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med*. 2015;41(4):623-32.
123. Prediletto I, D'Antoni L, Carbonara P, Daniele F, Dongilli R, Flore R, et al. Standardizing PaO₂ for PaCO₂ in P/F ratio predicts in-hospital mortality in acute respiratory failure due to Covid-19: A pilot prospective study. *Eur J Intern Med*. 2021;92:48-54.

124. Vega ML, Dongilli R, Olaizola G, Colaianne N, Sayat MC, Pisani L, et al. COVID-19 Pneumonia and ROX index: Time to set a new threshold for patients admitted outside the ICU. *Pulmonology*. 2022;28(1):13-7.
125. Lee CU, Jo YH, Lee JH, Kim J, Park SM, Hwang JE, et al. The index of oxygenation to respiratory rate as a prognostic factor for mortality in Sepsis. *Am J Emerg Med*. 2021;45:426-32.
126. Leszek A, Wozniak H, Giudicelli-Bailly A, Suh N, Boroli F, Pugin J, et al. Early Measurement of ROX Index in Intermediary Care Unit Is Associated with Mortality in Intubated COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2022;11(2).
127. Gianstefani A, Farina G, Salvatore V, Alvau F, Artesiani ML, Bonfatti S, et al. Role of ROX index in the first assessment of COVID-19 patients in the emergency department. *Intern Emerg Med*. 2021;16(7):1959-65.
128. Kumar A, Aggarwal R, Khanna P, Singh AK, Kumar R, Soni KD, et al. *Med Intensiva*. 2021.
129. Zaccagnini G, Berni A, Pieralli F. Correlation of non-invasive oxygenation parameters with paO_2/FiO_2 ratio in patients with COVID-19 associated ARDS. *Eur J Intern Med*. 2022;96:117-9.
130. Zaboli A, Ausserhofer D, Pfeifer N, Sibilio S, Tezza G, Ciccariello L, et al. The ROX index can be a useful tool for the triage evaluation of COVID-19 patients with dyspnoea. *J Adv Nurs*. 2021;77(8):3361-9.
131. Cui Y, Sun Y, Sun J, Liang H, Ding X, Sun X, et al. Efficacy and Safety of Corticosteroid Use in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):2447-63.
132. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
133. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440-e69.