



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**ACİL SERVİSTE COVID-19 PNÖMONİSİ SAPTANAN
HASTALARDA ANTİHİPERTANSİF KULLANIMININ
HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ezgi Kaya

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

ACİL SERVİSTE COVID-19 PNÖMONİSİ SAPTANAN
HASTALARDA ANTİHİPERTANSİF KULLANIMININ
HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ezgi Kaya

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Halil Doğan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

TEŞEKKÜR

Acil tıp uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim, bana karşı hep sabırlı olan, hekimliğini ve öğrenmeye olan arzusunu hayatım boyunca örnek alacağım, kendisini tanımış olmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum değerli hocam Doçent Doktor Halil Doğan'a;

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Acil Tıp Kliniği'nde olmamın en büyük nedenleri olan sadece uzmanlık eğitimimde değil, hastane dışında da benden hiçbir zaman dostluklarını esirgemeyen, yol gösteren, klinikte birlikte çalışmaktan en çok keyif aldığım ve sırtımı yasladığım insanların başında gelen, asistanlık süresince her zorluğumda yanımda olan, her zaman arkamda duran, yeri geldiğinde doğru olanı seçerek beni karşılarına almaktan çekinmeyen Uzman Doktor Müge Arslan Erduhan ve Uzman Doktor Halil Cebeci'ye;

Beraber çalışma imkânı bulmaktan büyük mutluluk duyduğum, deneyimlerinden faydalandığım, karşılıklı bilgi alışverişinde bulunduğum, tez sürecimde hiçbir sorumu yanıtsız bırakmayarak yanımda olan çalışma etiğini örnek aldığım başta Uzman Doktor Göksu Bozdereli Berikol olmak üzere tüm hocalarım, abilerim, ablalarım, eşkıdemim Dr. Özgür Özdemir başta olmak üzere asistan arkadaşlarım ve diğer meslektaşlarıma;

Üniversite hayatım boyunca her anımın baş kahramanları olan, asistanlık sürecimde beni İstanbul'da da yalnız bırakmayan, beni her halimle koşulsuz seven, beraber güldüğüm, beraber ağladığım, buradaki ailem ve en büyük destekçilerim olan en yakın arkadaşlarım Kadir Ali Gürsoy, Dr. İrem Demir, Dr. Özge Turan, Dr. Ceren Ulusoy ve Dr. Selman Horoz'a;

Eğitim ve öğretim sürecimin ilk sınav aşamasında hayatıma giren ve hayatımın geri kalan her aşamasında benden kilometrelerce uzakta olsa bile varlığını her zaman yanı başımda hissettiğim, bütün hayatıma hâkim olan, her halimi şeffaf olarak deneyimlemiş ve bana her seferinde yüzde yüz Ezgi olma fırsatını yaşatmış olan beraber büyüdüğüm canım dostum Cemile Ceren Öç'e;

Bana abla olmanın tadını yaşatan, hayatımda isteyip de başıma gelen en mükemmel şey olan, tek bir şey bile söylemeden beni benden iyi tanıyan ve benden sonra annemin karnından çıkan ikinci en iyi şey olan canım kardeşim Murat Kaya'ya;

Bu yaşıma kadar bana öz kardeşim gibi kardeşlik eden kendi kardeşimden ayırmadığım kuzenlerim ve beni yetiştiren, büyüten, arkadaşlık eden, öz çocuğundan ayırmayan, benimle gurur duyduklarını her fırsatta dile getiren, her zaman gülme nedenim ve yaşama sevincim olan geniş aileme;

Bu dünyaya gelebilmem için o muhteşem zamanı denk getirebilen, benim için her şeye ve yeri geldiğinde bana bile katlanan, olduğum insanın iki yarısı, her zaman yanımda olan, çalışkanlığın, dürüstlüğün, fedakârlığın, saygının ve aile olmanın önemini bana öğreten, bu dünyada en çok sevdiğim ve sonsuza kadar seveceğime emin olduğum insanlar olan canım annem Nevin Kaya ve canım babam Mustafa Kaya'ya;

Şu anki Ezgi olmamda iyi, kötü emeği geçen herkese, yaşadığım her ana, her hayal kırıklığıma, her mutluluğuma ve her mutsuzluğuma, her doğru seçimime ama en çok da beni büyüten yanlış seçimlerime, ne olursa olsun kendim olma çizgimden ve doğrucu davutluğumdan vazgeçmeyen, deneyimlenmeme devam etmem için beni her daim meraklı, cesur ve enerjik tutan canım kendime ve burada bahsedemediğim ama hiçbir zaman unutmadığım hayatıma giren herkese;

Teşekkür ederim.

Dr. Ezgi Kaya

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	55
6. KISITLILIKLAR.....	64
7. SONUÇLAR.....	65
KAYNAKLAR.....	66

KISALTMALAR

ACE:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACEi:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ACE2:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
AHA:	Amerikan kalp derneği
ALT:	Alanin aminotransferaz
ARB:	Anjiyotensin reseptör blokeri
ARDS:	Akut resprituar distress sendromu
AST:	Aspartat aminotransferaz
AT1:	Anjiyotensin I
AT2:	Anjiyotensin II
AUROC:	Roc eğrisi altında kalan alan
BK:	Beyaz küre sayısı
BT:	Bilgisayarlı tomografi
COVID-19:	Coronavirus disease-2019
CRP:	C-reaktif protein
CURB-65:	Confusion urea respiratory rate blood pressure-65
DKB:	Diyastolik kan basıncı
ESC:	Avrupa Kardiyoloji Derneği
GA:	Güven Aralığı
GKS:	Glasgow Koma Skoru
HT:	Hipertansiyon
KB:	Kan basıncı
KKB:	Kalsiyum kanal blokeri
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH:	Laktat dehidrojenaz
MERS:	Middle East Respiratory Syndrome
MuLBSTA:	Multilobar infiltrasyon, lenfopeni, bakteriyel koenfeksiyon, sigara kullanımı, hipertansiyon, yaş skoru
OAB:	Ortalama arter basıncı
OR:	Odds Ratio
PSI:	Pnömoni Severity Index

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

qSOFA: Quick sequential organ failure assesement

RAS: Renin-anjiyotensin sistemi

RAASi: Renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri

ROC: Receiver Operating Characteristic

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS-COV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2

SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

SKB: Sistolik kan basıncı

SOFA: Sequential organ failure assesement

SS: Solunum sayısı

TKP: Toplum kaynaklı pnömoni

TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo 1: ESC kılavuzuna göre kan basıncı sınıflandırılması
- Tablo 2: AHA kılavuzuna göre kan basıncı sınıflandırılması
- Tablo 3: Primer antihipertansif ilaç ajanları
- Tablo 4: Sekonder antihipertansif ilaç ajanları
- Tablo 5: Covid-19 hastalığının klinik şiddetleri
- Tablo 6: Covid-19 hastalığında toraks BT bulguları ve sınıflandırması
- Tablo 7: SOFA skoru parametreleri ve puanlama sistemi
- Tablo 8: qSOFA skoru parametreleri
- Tablo 9: CURB-65 skoru ve skora göre mortalite oranları
- Tablo 10: COVID-GRAM skoru parametreleri, kritik hastalık yüzdesi ve risk grubu
- Tablo 11: MuLBSTA skoru parametreleri ve skor sonuçlarına göre 90 günlük mortalite oranları
- Tablo 12: Pnömoni ciddiyet indeksi skoru parametreleri ve risk sınıfları
- Tablo 13: Covid-19 pnömonisi saptanan hastalarda demografik bulgular
- Tablo 14: Covid-19 hastalarında fizik muayene ve diğer bulgular
- Tablo 15: Covid-19 hastalarının laboratuvar bulguları
- Tablo 16: Covid-19 hastalarının MuLBSTA skorları ve mortalite yüzdeleri
- Tablo 17: Covid-19 hastalarının PSI skoru risk sınıfları ve risk düzeyleri
- Tablo 18: Antihipertansif kullanan ve kullanmayan hastaların vital bulgularının karşılaştırılması
- Tablo 19: Çalışmaya alınan hasta gruplarının laboratuvar bulguları
- Tablo 20: Laboratuvar parametrelerinin 14 günlük mortalite ve hasta grupları ile olan ilişkisi
- Tablo 21: Antihipertansif kullanan ve kullanmayan Covid-19 hastalarının ve skorlama sonuçlarının ilişkisi
- Tablo 22: Vital bulgular ile skorlama sistemleri arasındaki korelasyon düzeyleri
- Tablo 23: Laboratuvar bulguları ile skorlama sistemleri arasındaki korelasyon düzeyleri
- Tablo 24: Çalışmamıza dahil edilen hastaların 14 günlük mortaliteyi ön görmede ROC analizi sonuçları

Tablo 25: Çalışmamıza dahil edilen antihipertansif ilaç kullanımı olan hastaların 14 günlük mortaliteyi ön görmede ROC analizi sonuçları

Tablo 26: Çalışmamızın 14 günlük mortaliteyi belirlemede çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Tablo 27: Çalışmamızın antihipertansif kullanan hasta grubunda 14 günlük mortaliteyi belirlemede çok değişkenli lojistik regresyon analizi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Türkiye’de komplike olmamış Covid-19 hasta takip ve tedavi şeması

Şekil 2: Türkiye’de hafif-orta seyirli Covid-19 pnömonisi olan hasta takip ve tedavi şeması

Şekil 3: Türkiye’de ağır seyirli Covid-19 pnömonisi olan hasta takip ve tedavi şeması

Şekil 4: Çalışmanın akış diyagramı

Şekil 5: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Şekil 6: Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımı

Şekil 7: Hastalarda bulunan semptomların dağılımı

Şekil 8: Hastaların antihipertansif ajan kullanımına göre dağılımı

Şekil 9: Antihipertansif kullanan ve kullanmayan hasta gruplarının cinsiyet dağılımı

Şekil 10: Çalışmamızda yer alan skorların 14 günlük mortalite ile ilişkili ROC eğrisi

Şekil 11: Çalışmamıza dahil edilen antihipertansif ilaç kullanımı olan hastaların 14 günlük mortaliteyi ön görmede skorların ROC grafisi

ÖZET

ACİL SERVİSTE COVID-19 PNÖMONİSİ SAPTANAN HASTALARDA ANTİHIPERTANSİF KULLANIMININ HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Amaç

Çalışmamızda Covid-19 enfeksiyonu saptanan; özgeçmişinde hipertansiyon tanısı ve/veya antihipertansif kullanımı olan hastaların sepsis ve pnömoni için oluşturulmuş SIRS, SOFA, qSOFA, CURB-65, COVID-GRAM, MuLBSTA ve PSI skorları ile değerlendirilerek Covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda antihipertansif kullanımının 14 günlük mortalite ile ilişkisinin araştırılması ve laboratuvar parametrelerinin mortaliteye etkileri araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne 20.09.2020 ve 20.03.2021 tarihleri arasında başvuran Covid-19 enfeksiyonu olarak kabul edilen 300 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Antihipertansif grubu ilaç kullanan hasta grubu ve antihipertansif ilaç kullanmayan kontrol grubu oluşturularak hastaların başvuru esnasındaki vital bulguları, demografik verileri, solunum sistemi fizik muayene bulguları ve diğer sistem fizik muayene bulguları olgu formuna kaydedildi. Bu hastaların SIRS, SOFA Skoru, qSOFA Skoru, CURB-65 skoru, COVID-GRAM Skoru, MuLBSTA Skoru ve PSI Skoru hesaplanarak mortalite ve skorlama sistemlerinin ilişkisi incelendi.

Bulgular

Çalışmaya alınan vakaların %54'ü erkek, yaş ortalaması $59,33 \pm 16,391$ olarak bulundu. Çalışmaya alınan antihipertansif kullanan hastaların %48,7'si erkekti, yaş ortalaması $65,99 \pm 11,925$ idi.

Antihipertansif ilaç sınıflarının kullanımına bakıldığında hastaların %42,7'si beta bloker, %42'si tiyazid vb diüretik, %36,7'si ARB, %31,3'ü ACEi, %31,3'ü dihidropiridin grubu KKB, %8'i alfa bloker, %6,7'si loop diüretiği, %4'ü non-

dihidropiridin grubu KKB, %2,7'si potasyum tutucu diüretik, %0,7'si aldesteron antagonist grubu ilaç kullanmakta idi.

Hastaların 14 günlük sağ kalımları incelendiğinde 38 (%12,7) hastanın ex olduğu saptandı. Hastaların Covid-19 sürecindeki genel mortalitelerine bakıldığında 62 (%20,7) hastanın ex olduğu saptanmıştır.

Laboratuvar bulgularının 14 günlük mortalite ile ilişkisi incelendiğinde antihipertansif kullanan hastalar için bakılan NLR, LDH, CRP ve fibrinojen değerlerinde anlamlılık saptanmış olup p değerleri sırası ile 0,042; 0,000; 0,000 ve 0,018 idi. Antihipertansif ilaç kullanan hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde RAASi ilaç kullanan hastalar ile diğer antihipertansif grubu ilaç kullanan hastaların 14 günlük mortalitesi ile arasında anlamlı bir fark saptandı (p:0,031).

Çalışmamızda antihipertansif kullanan hastalarda SIRS, qSOFA, CURB-65, COVID-GRAM, MuLBSTA ve PSI skor sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır p değerleri sırasıyla 0,000; 0,015; 0,000; 0,000; 0,000; 0,000 idi. Çalışmamızda antihipertansif kullanan hastalarda 14 günlük mortaliteyi ön görmede CURB-65 skorunun AUROC'u 0,650 (%95 GA: 0,526-0,774), cut off değeri ≥ 1 için sensitivitesi %61,24 spesifitesi %61,90 bulunmuş olup; lojistik backward regresyon analizinde OR 0,30 (%95 GA 0,12-0,77) olarak hesaplanmış olup Covid-19 için 14 günlük mortaliteyi ön görmede bağımsız bir öngörücü olarak bulunmuştur.

Sonuç

Acil servise başvuran Covid-19 enfeksiyonu saptanan antihipertansif kullanan hastalarda SIRS, qSOFA, CURB-65, COVID-GRAM ve PSI skorları hastalığın ciddiyetini ve mortaliteyi belirlemede ve hospitalizasyon kararında kullanılmalıdır. CURB-65 skoru tek başına mortaliteyi saptamada antihipertansif kullanan hastalar için klinik pratikte öncelikli olarak değerlendirilmelidir ve diğer skorlama sistemleri ile desteklenmelidir. Bununla birlikte laboratuvar değerlerinden LDH ve CRP'nin mortaliteyi saptamada antihipertansif kullanan hastalar için mortalite ile ilişkili bulunan diğer skorlamalara entegrasyonu ile mortaliteyi öngörmede daha sensitif ve spesifik skorlamalar elde edilebilir.

Anahtar kelimeler: Covid-19, hipertansiyon, antihipertansif, mortalite, skor

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF ANTIHYPERTENSIVE USE AND THE SEVERITY OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH COVID-19 PNEUMONIA DETECTED IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Aim

In our study, we evaluated the patients with a history of hypertension and/or antihypertensive use in whom Covid-19 infection was detected with the SIRS, SOFA, qSOFA, CURB-65, COVID-GRAM, MuLBSTA and PSI scores created for sepsis and pneumonia, and the use of antihypertensives in patients with Covid-19 infection was evaluated. It was aimed to investigate the relationship between daily mortality and the effects of laboratory parameters on mortality.

Material and methods

300 patients who applied to Bakırköy Dr. Sadi Gıven Training and Research Hospital Emergency Medicine Clinic between 20.09.2020 and 20.03.2021 were prospectively included in the study. The patient group in the antihypertensive group using drugs and the control group not using antihypertensive drugs were formed, and the patients' vital signs, demographic data, respiratory system physical examination findings and other system physical examination findings at the time of admission were recorded in the case form. The relationship between mortality and scoring systems was examined by calculating the SIRS, SOFA Score, qSOFA Score, CURB-65 score, COVID-GRAM Score, MuLBSTA Score, and PSI Score of these patients.

Results

The mean age of 54% of the cases included in the study was male, with an average age of 59.33 ± 16.391 . In our study 48.7% of the patients who used antihypertensives were male, with an average age of 65.99 ± 11.925 . When looking at the use of antihypertensive drug classes, 64% of patients were beta blockers, 42% were thiazid etc. diuretic, 36.7% were ARB, 31.3% were ACEi, 31.3% dihydropyridine group CCB, 8% alpha blocker, 6.7% loop diuretic, 4% non-dihydropyridine group

CCB, 2.7% potassium holder diuretic, 0.7% aldosterone antagonist group were on medication.

The 14-day survival of the patients was found to be 38 (12.7%). Considering the general mortality of the patients during the Covid-19 process, 62 (20.7%) patients were found to be dead.

When the relationship of laboratory findings with 14-day mortality was examined, NLR, LDH, CRP and fibrinogen values were significantly evaluated for patients using antihypertensives and p values were 0.042, respectively; 0.000; It was 0.000 and 0.018. When the group of patients using antihypertensive drugs were evaluated in-own way, a significant difference was found between patients taking RAASi drugs and patients using other antihypertensive group drugs with a 14-day mortality (p:0.031).

In our study, statistically significantness was found between SIRS, qSOFA, CURB-65, COVID-GRAM, MuLBSTA and PSI score results in patients using antihypertensive p values of 0.000, respectively; 0.015; 0.000; 0.000; 0.000; It was 0.000. In our study, AUROC of CURB-65 score was 0.650 (95% CI: 0.526-0.774) and cut off value was 61.24% for ≥ 1 in foresaw 14-day mortality in patients using antihypertensives; or 0.30 (95% CI 0.12-0.77% in logistics backward regression analysis) and was found to be an independent predictor of predicting 14 days of mortality for Covid-19.

Conclusion

SIRS, qSOFA, CURB-65, COVID-GRAM and PSI scores should be used to determine the severity and mortality of the disease and to determine hospitalization in patients who use antihypertensives who have been diagnosed with Covid-19 infection. CURB-65 score should be considered as a priority in clinical practice and supported by other scoring systems for patients who use antihypertensive to determine mortality alone. However, more sensing and specific scoring can be obtained in predicting mortality by integrating LDH and CRP from laboratory values to other scorings associated with mortality for patients who use antihypertensive to determine mortality.

Keywords: Covid-19, hypertension, antihypertensive, mortality, score

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 Aralık ayından itibaren dünya, global olarak, Wuhan'da başlayan bilinmeyen bir kökeni olan yeni bir solunum yolu koronavirüsü salgınına tanık oldu. 15 Şubat'ta, bu hastalığın dünya çapında patlak vermesi üzerine ilk kez 'Coronavirus disease-2019' (Covid-19) olarak adlandırıldı ve 30 Ocak 2020'de, Dünya Sağlık Örgütü, bu son derece bulaşıcı koronavirüs pnömonisi salgınını, uluslararası endişe verici bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan etti [1].

Covid-19 virüsü esas olarak solunum damlacıkları ve yakın temas yoluyla, 1 ila 14 gün arasındaki kuluçka dönemiyle birlikte; ateş, kuru öksürük, yorgunluk ve kademeli dispne görünümünden sonraki tipik semptomlarla yayılır. Covid-19 ile enfekte hastaların, ilk olarak düşük ateş, yorgunluk ve kuru öksürüğe eşlik eden nazal konjesyon, burun akıntısı ve ishal gibi yaygın soğuk algınlığı semptomları ile başvurabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [2]

Covid-19'da toplumun tümü duyarlıdır ancak erkeklerin, 50 yaşın üstünde olan kişilerin, komorbiditesi (hipertansiyon (HT), kalp hastalığı, diyabet, malignite, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), böbrek hastalığı vb.) olan kişilerin, mevsimlik tarım işçilerinin, bakım ve rehabilitasyon merkezleri, okullar, kışlalar, ceza ve tevkif evleri ve göçmen kamplarında yaşayanların Covid-19 açısından daha hassas gruplar olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [3].

Covid-19'lu hastalarda komorbiditeler yaygındır. Komorbiditeler her zaman 'Severe Acute Respiratory Syndrome' (SARS), 'Middle East Respiratory Syndrome' (MERS), 'İnfluenza A' (H7N9) salgını ve hatta yaygın grip ve pnömoni ve birçok hastalık için risk faktörü olmuştur. Altta yatan hastalıkları olan hastalar çoğu zaman sağlıklı hastalardan daha kötü sonuçlar göstermektedir ve çoğu hastalığa karşı dirençleri düşüktür. Hastaların yaklaşık %30-50'sinde bir veya daha fazla komorbidite mevcuttur, en sık HT (%30-50), diyabet (%8-20), kardiyovasküler hastalık (%5-20), kronik karaciğer hastalığı (%1-5) ve kronik böbrek hastalığı (%1-4) olduğu bildirilmiştir [4].

Fatalite hızı SARS salgınında %11, MERS'te %35-50 arasında iken, dünyada Covid-19'a bağlı fatalite hızı %2,33; 20 Ocak 2021 tarihi itibarıyla sağlık bakanlığı verilerine göre Türkiye'de ise bu hız %1'dir [3], [5].

Sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) da 90 mHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması HT olarak tanımlanır [6]. The Eighth Joint National Committee son zamanlarda tedavi eşiklerini, hedefleri ve yetişkinlerde HT yönetiminde ilaçların kanıta dayalı önerilerini yayımlamış olup 60 yaş ve üzeri yetişkinlerin genel popülasyonunda ise sistolik basınç 150 mmHg veya daha yüksek olduğunda veya diyastolik basınç 90 mmHg veya daha yüksek olduğunda farmakolojik tedaviye başlanmasını önermektedir [7].

Son zamanlarda Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün Covid-19'un viral girişi için gerekli olduğu tespit edilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) anjiyotensin I (AT1)'den anjiyotensin II (AT2) üretir, ACE2 AT2'yi anjiyotensine yıkar, Mas reseptörüne bağlandıktan sonra, vazokonstriksiyon dengesini AT2 ile vazodilatasyona kaydırır. Normal şartlar altında çözünür ACE2 sirkülasyon düzeyleri düşük ve akciğerlerde ACE2 fonksiyonel rolü nispeten sınırlı gibi görünmekle birlikte, bazı ilaçlar veya klinik durumlar ile upregüle olabileceği ifade edilmektedir [8].

Yapılan literatür taramalarında antihipertansif tedavilerin Covid-19 prognozunu etkileyebileceğini gösteren sınırlı klinik kanıt bulunmaktadır. Bununla beraber Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) HT Konseyi hekimlerin ve hastaların her zamanki antihipertansif tedavileriyle tedaviye devam etmeleri gerektiğini önermektedir. Gao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antihipertansif tedavi alan hastaların başvuru öncesi HT tedavisi almayanlara göre daha düşük mortalite oranına sahip olduğunu göstermiştir [8].

Çalışmamızda primer olarak Covid-19 enfeksiyonu saptanan; özgeçmişinde HT tanısı ve/veya antihipertansif kullanımı olan hastaların klinik şiddetlerinin literatürden seçilen sepsis ve pnömoni için oluşturulmuş 'Systemic inflammatory response syndrome' (SIRS), 'Sequential organ failure assesement' (SOFA), Quick Sequential Organ Failure Assesement (qSOFA), 'Confusion Urea Respiratory Rate Blood Pressure-65 (CURB-65), COVID-GRAM, Multilobar infiltrasyon, lenfopeni, bakteriyel koenfeksiyon, sigara kullanımı, hipertansiyon, yaş skoru (MuLBSTA) ve 'Pnömoni Severity Index' (PSI) skorları ile ilişkisi incelenerek Covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda antihipertansif kullanımının 14 günlük mortalite ile ilişkisinin

araştırılması, sekonder olarak ise laboratuvar parametrelerinin mortaliteye etkileri araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON

2.1.1. Hipertansiyon tanımı ve etiyolojisi

Yaşamın sürdürülebilmesi ve fonksiyonlarını yerine getirilebilmesi için dokuların ve organların dolaşım sisteminde taşınan kanın oksijenine ihtiyacı vardır. Her atışta kalp, kanı arterler, venler ve kılcal damarları içeren tüp şeklindeki kan damarları ağından iten basınç oluşturur. Bu basınç iki kuvvetten oluşur; birincisi, SKB, kanın kalpten arterlere pompalanması ile ortaya çıkar; ikincisi, DKB, kalp iki atış arasında dururken ortaya çıkar. Bu iki basınç kan basıncı okumasında sırayla sayılar ile temsil edilir. HT kanın damar cidarlarına doğru itme kuvvetinin sürekli olarak çok yüksek olması durumudur [9]. Dünyada ölüme neden olan hastalıklar arasında ilk sıradadır ve hekime ayaktan başvuruda en sık nedendir [10].

HT genel olarak 140/90 mmHg veya daha yüksek kan basıncı (KB) seviyeleri olarak tanımlanmaktadır, ancak Amerika Birleşik Devletleri kılavuzları ilaç tedavisinin faydalarının risklerinden daha ağır bastığı KB seviyelerine dayanarak bu sınırı 130/80 mmHg olarak değiştirmiştir [10].

Hipertansif hastaların %90 ila %95'inde tek bir geri döndürülebilir neden tanımlanamaz, bu nedenle bu hastalar için primer (esansiyel, idiopatik) HT terimi kullanılır. Kalan %5 ile %10 arasında ise bir mekanizma tanımlanabilir ve bu durum sekonder HT olarak adlandırılır. Organ sistemi düzeyinde, HT, vazokonstriksiyona ve renal sodyum tutulmasına neden olan yolların işlev kazanımından veya vazodilatasyona ve böbrekten sodyum atılımına neden olan yolların işlev kaybından ortaya çıkar. Nöral, hormonal, renal ve vasküler mekanizmaların tümü söz konusudur dolayısıyla çoklu ilaç tedavi rejimlerinin avantajı vardır [10].

2.1.2. Hipertansiyon prevalansı

Arteriyel HT, Amerika Birleşik Devletleri'nde 80 milyon, orta ve doğu Avrupa'da 150 milyonun üzerinde yetişkin ve dünya çapında 1,4 milyar kişi olmak üzere dünyadaki yetişkin nüfusunun yaklaşık %30'unu etkiler [10], [11]. Türkiye'de erişkinlerde popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon prevalansı %31,8 (kadınlarda %36,1, erkeklerde %27,5) olarak, 4 yıllık insidans hızı ise %21,4

(>65 yaşta %43,3) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmalarda taranan kişilerin %32,2'sinin daha önce hiç KB ölçümü yaptırmadığı saptanmıştır. 2012 yılında yapılan çalışmada ise bu oran %21,9 olarak bulunmuştur. 2003 yılında HT'si olanların %40,7'si hastalığın farkında iken 2012 yılında bu oran %54,7 olarak saptanmıştır. İlaç tedavisi alanların oranı 2003'te %31,1 iken 2012'de %47,4'e ve KB kontrolü de %8,1'den %28,7'ye yükselmiştir [12].

2.1.3. Kan basıncı sınıflandırılması

KB ile kardiyovasküler ve renal olaylar arasındaki sürekli ilişki, KB sınır değerleri üzerinden normotansiyon ve HT arasındaki ayrımı güçleştirmektedir. Bu zorluk ayrıca, genel popülasyonda SKB ve DKB değerlerinin tek yönlü bir dağılıma sahip olmasından da kaynaklanır. Ancak pratikte hem tanısal yaklaşımı hem de tedavi kararını kolaylaştırmak için KB sınır değerleri herkes tarafından kullanılır [11].

ESC kılavuzuna göre KB'nın optimal, normal, yüksek-normal veya Evre 1-2-3 HT olarak sınıflandırılması önerilirken bu sınıflandırma Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzuna göre normal, yüksek, Evre 1 ve Evre 2 HT olarak önerilmektedir (Tablo 1 ve 2) [11], [13]

Tablo 1: ESC kılavuzuna göre kan basıncı sınıflandırılması [11]

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek-Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 HT	≥180	ve/veya	≥110
İzole Sistolik HT	≥140	ve	<90

DKB: Diyastolik kan basıncı, HT: Hipertansiyon, SKB: Sistolik kan basıncı

Tablo 2: AHA kılavuzuna göre kan basıncı sınıflandırılması [13]

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Yüksek	120-129	ve	<80
Evre 1 HT	130-139	veya	80-89
Evre 2 HT	≥140	veya	≥90

DKB: Diyastolik kan basıncı, HT: Hipertansiyon, SKB: Sistolik kan basıncı

2.1.4 Hipertansiyon tedavisi

HT'nin asemptomatik natürü ve değişken değerleri HT tanısını güçleştirmekte ve geciktirmektedir. HT asemptomatik, fark edilmemiş ve tedavi edilmemiş olarak kan damarlarına, beyne, kalbe ve böbreklere sinsice zarar verdiği için genellikle 'sessiz katil' olarak anılır [10].

HT tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ve farmakolojik tedavi rejimleri kullanılır. Yaşam tarzı önlemleri HT'nin önlenmesi ve tedavi açısından önemli olmakla birlikte yüksek risk düzeyi olan hastalarda ilaç tedavisine başlanmasını asla geciktirmemeleri gerekir. Klinik çalışmalar yaşam tarzı değişikliklerinin KB düşürücü etkilerinin tek ilaç tedavisine eşdeğer olabildiğini ancak temel dezavantajının kişinin bazı özel aktiviteleri yapmamasını gerektirdiğinden zaman içerisinde tedaviye uyumun düşük olması olduğunu bildirmiştir. KB'yi düşürücü etkisi gösterilmiş olan yaşam tarzı önerileri: 1) tuz kısıtlaması; 2) alkolün ölçülü tüketimi; 3) sebze ve meyvelerin çok tüketilmesi ve az yağlı ve diğer diyet türleri; 4) kilo verme ve kiloyu koruma ve 5) düzenli fiziksel egzersiz yapmadır. Buna ek olarak, kardiyovasküler riskin azaltılması amacıyla ve sigara kullanmanın gündüz ambulatuvar KB'yi yükseltebilen akut presör etkileri olması nedeniyle hastanın sigarayı bırakması konusunda ısrar edilmesi zorunludur [11].

KB'yi düşürmek için yapılan tedavilerin randomize çalışmaları, KB'nin farmakolojik olarak azaltılmasının, çeşitli risk altındaki popülasyonlarda kardiyovasküler olay riskini azaltmak için etkili bir strateji olduğunu ortaya koymuştur [14]. ESC kılavuzu monoterapide tiazid grubu diüretiklerin, beta bloker ajanların, ACEi'lerinin, anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB), kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) ilk seçenek olarak kullanılmasını sınıf 1A öneri olarak

sunarken, AHA tiyazid grubu diüretiklerin, ACEi'lerin, ARB'lerin, KKB'lerin ilk seçenek olarak kullanılmasını sınıf 1A öneri olarak sunmaktadır (Tablo 3, Tablo 4). Bununla birlikte her iki kılavuzda başlangıç tedavisinde monoterapiden ziyade sınırlı hasta grupları haricinde kombinasyon tedavisi önermektedir [11], [13]. Tüm antihipertansif ilaç grupları arasında minör etkinlik farkları olsa da yapılan çalışmalarda KB'ye etki açısından ilaç grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [14] –[16].

Tablo 3: Primer antihipertansif ilaç ajanları [11], [13]

Tiyazid ve türevi diüretikler	ACEi	ARB	KKB	Beta blokerler
Klortalidon İndapamid Hidroklortiyazid Metolazon	Benezepril Kaptopril Enalapril Fosinopril Lisinopril Perindopril Ramipril Trandolapril ...	Valsartan İrbesartan Olmesartan Telmisartan Kandesartan Losartan ...	Dihidropiridinler Amlodipin Felodipin İsradipin Nikardipin Nifedipin ... Non-dihidropiridinler Diltizem Verapamil	Atenolol Bisoprolol Metoprolol Nebivolol Pindolol Karvedilol Labetolol ...

ACEi: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokerleri

Tablo 4: Sekonder antihipertansif ilaç ajanları [11], [13], [17]

Loop diüretikleri	Potasyum tutucu diüretikler
Furosemid Torsemid Bumetanid	Amilorid Triamteren
Aldesteron antagonistleri	Direkt renin inhibitörleri
Spironolakton Eplerenon	Aliskiren
Alfa blokerler	Santral etkili ilaçlar
Doksazosin Prazosin Terazosin	Klonidin Metil-dopa
Direkt vazodilatatörler	
Hidralazin Minoksidil	

2.1.4.1 Tiyazid ve tiyazid türevi antihipertansifler: Diüretikler çözünen maddelerin geri emiliminin meydana geldiği nefronun farklı tübüler bölgelerinde doğrudan sodyum ve suyun renal atılımını artıran ilaçlardır. Ana etkileri sodyum geri emilimini azaltmak olup sekonder olarak su atılımını meydana getirirler. Uzun vadeli sodyum dengesini değiştirme kabiliyetleri periferik vasküler dirençte azalmaya ve KB’de süregelen bir düşüşe neden olan hemodinamik değişmelere yol açar [18].

2.1.4.2 Renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri (RAASi): Bu grupta ACEi, ARB’ler ve direkt renin inhibitörü ilaçlar bulunur. Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) böbrek, kardiyak ve vasküler fizyolojinin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynar ve aktivasyonu HT, kalp yetmezliği ve böbrek hastalığı dahil olmak üzere birçok yaygın patolojik durumun merkezindedir. RAS yolunun klasik görünümü, reninin, daha sonra endotelial anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından AT2’ye dönüştürülen inaktif peptid olan Anjiyotensin I AT1’i üretmek için substratı olan Anjiyotensinojen’i parçalaması ile başlar. AT2’nin ACE aktivasyonu en yaygın olarak akciğerde meydana gelir. AT2, vazokonstriksiyonun yanı sıra adrenal bezden aldosteron salınımı ile sodyum tutulmasına ve KB’nin artmasına neden olur [19].

ACEi ve ARB’ler HT, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetmezliği tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ACEi öncelikle AT2 oluşumunu inhibe ederek KB’de düşmeye neden olurken, kininlerin azalmasına neden olarak hem doğrudan vazodilatasyon hem de vazodilatör prostaglandin üretimini artırarak da katkıda bulunur. ARB’ler AT2’nin hücre zarı üzerindeki AT1 reseptörüne bağlanmasını bozarak RAS’a müdahale eder ve böylece AT2’nin etkisine engel olur. AT2’nin etkilerinin blokajı renin, AT1 ve AT2 plazma seviyelerinde yükselmelere yol açar. Direkt renin inhibitörleri direkt olarak renini inhibe ederek etkisini gösterirler. Günümüzde sınıfının tek ilacı olarak Aliskiren 2007’de Amerika Birleşik Devletleri’nde kullanıma sunulmaya başlanmıştır [20].

2.1.4.3 Kalsiyum kanal blokerleri: KKB'ler HT, anjina ve aritmilerin tedavisinde ve giderek artan kullanımda tokolitik ilaçlar olarak yaygın kullanılmaktadır [21]. Tüm KKB'ler, kardiyak miyositlerde ve vasküler düz kas hücrelerinde voltaj kapılı (L tipi) kalsiyum kanallarının açılmasını engelleyerek görev yaparlar. Periferik arteriyel dilatasyona neden olarak KB'yi düşürürler, kalpte negatif inotropik ve negatif kronotropik etki oluştururlar, kalp 'afterload'unda azalma ve aldosteron salınımında azalma meydana getirirler. Potens derece sırasına göre dihidropiridinler, diltiazem ve verapamil olarak sıralanırlar [10], [22].

2.1.4.4 Beta blokerler: Beta blokerler antihipertansif ajanlar içerisinde heterojen bir gruptur. Ortak noktaları her birinde değişkenlik gösteren derecede olan beta adreno reseptör grupları (B1, B2, B3) üzerine olan kompetitif antagonist etkileri ile katekolamin etkilerini azaltmalarıdır. Reseptör seçicilikleri, intrinsik sempatik aktiviteleri, vazodilasyon özellikleri ve metabolizmaları bakımından farklılık gösterirler [23].

Beta blokerler non-selektif ve kardiyoselektif olarak iki gruba ayrılırlar, bu ayrım düşük doz kullanımlarında ortaya çıkar, yüksek doz kullanımlarında selektivitesi ortadan kalkar [24].

Beta blokerler iskemik kalp hastalığı ya da kalp yetmezliği hastaları dışında AHA kılavuzuna göre ilk seçenek ilaç sınıfı grubunda yer almazken ESC kılavuzuna göre ilk seçenek ilaç sınıfı gruplar arasında önerilmektedir [11], [13].

2.1.4.5 Loop diüretikleri: Loop diüretikleri, Henle kulbunun çıkan kolunda sodyum klorürün yeniden emilimini azaltır. Bu, bu segmentteki lümen membranındaki Na-K-2Cl taşıyıcısını inhibe ederek ve böylece lümenal sodyum ve klorürün hücreye girişini en aza indirerek elde edilir. Loop diüretikleri yüksek oranda proteine bağlıdır ve bu nedenle tübül glomerüler filtrasyondan ziyade esas olarak proksimal tübüldeki sekresyonla girerek bu işlevi yerine getirirler [25].

2.1.4.6 Aldesteron antagonistleri ve potasyum tutucu diüretikler:

Eplerenon ve spironolakton, dolaşımdaki aldosteron ve diğer mineralokortikoidlerin distal nefrondaki mineralokortikoid reseptörünü aktive etmesini önler, böylece epitelyal sodyum kanallarının akış aktivasyonunu engeller. Karşılaştırıldığında, triamteren ve amilorid yal sodyum kanallarını doğrudan ancak zayıf bir şekilde bloke eder. Böbrek toplama kanalı hücrelerinin vasküler tarafında Na, K -ATPaz'a daha az sodyum verildiğinden, idrarda tiyazid veya loop diüretiklere göre daha az potasyum atılır [10].

2.1.4.7 Alfa blokerler: Norepinefrinin vasküler α -adrenerjik reseptörler üzerindeki etkileşimini engelleyerek periferik vazodilasyona neden olur ve böylece KB'yi düşürürler [10].

2.1.4.8 Santral etkili ilaçlar: Bu ilaçlar merkezi sinir sisteminde postsinaptik α 2-adrenerjik reseptörlerin ve imidazolin reseptörlerinin uyarılmasını sağlayarak, merkezi sempatik çıkışı azaltırken, presinaptik α 2-reseptörlerinin uyarılmasını sağlayarak, periferik sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımının inhibe ederek kalbe ve periferik dolaşıma etki eden adrenerjik etkiyi azaltır [10].

2.1.4.9 Direkt vazodilatatörler: Güçlü hiperpolarize edici arteriyel vazodilatörler minoksidil ve hidralazin, vasküler adenosin trifosfata duyarlı K⁺ kanallarını açarak antihipertansif etkilerini gösterirler [10].

2.2 CORONAVİRÜSLER

2.2.1 Etimiyoloji

‘Coronavirus’ adı Latinceye Yunancadan ‘çelenk’ anlamına gelen ‘κορώνη *korōnē*’ kelimelerinden geçmiş olan ‘taç, çelenk’ anlamına gelen ‘corona’ kelimesinden türetilmiştir. Bu isim, insan coronavirüslerini ilk gözlemleyen ve inceleyen June Almeida ve David Tyrrell tarafından ortaya atılmıştır. Kelime ilk kez 1968'de Nature dergisindeki bir virolog grubu tarafından yeni virüs ailesini

belirlemek için basılı olarak kullanılmıştır. Bu isim, elektron mikroskopisinde virionların (virüsün enfektif formu) güneş koronasını veya halesini andıran bir görüntü oluşturan büyük, bulböz yüzey projeksiyonlarına sahip karakteristik görünümünü ifade etmektedir. Bu morfoloji, virüsün yüzeyindeki proteinler olan viral çıkıntılı peplomerleri tarafından oluşturulur [26].

2.2.2 Epidemiyoloji

Coronavirüsler 50 yılı aşkın süredir hafif ve orta derecede solunum yolu enfeksiyonlarının nedenleri olarak çeşitli kaynaklarda bildirilmiştir. Coronavirüsler birçok farklı hayvandan izole edilmiş olsa da büyük çoğunlukta yarasalar coronavirüslerin doğal rezervuarı olarak kabul edilir. Dört insan coronavirüsü, Human Coronavirus 229E, Human Coronavirus HKU1, Human Coronavirus NL63 ve Human Coronavirus OC43, insanlarda soğuk algınlığının nedenleri olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, yakın zamanda tespit edilen coronavirüsler, SARS (2002), MERS (2012), şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonlarına ve nozokomiyal salgınlara neden olduğu için bu virüs grubu hakkında bilinen tüm yaklaşımları tamamen değiştirmiştir. 2019'un sonunda aralık ayında şiddetli solunum yetmezliği ile seyreden yeni bir koronavirüs aniden Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmıştır. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir coronavirüs '2019- nCoV' olarak tanımlanmıştır. Daha sonra hastalığının adı Coronavirus disease-2019 (Covid-19) olarak kabul edilmiş, virüs SARS'a yakın benzerliğinden dolayı Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmiştir [3]. Dünya Sağlık Örgütü, 31 Ocak 2020'de salgını uluslararası boyutta bir endişeye neden olan bir halk sağlığı acil durumu, 11 Mart 2020'de ise pandemi olarak ilan etmiştir [27], [28]. 1 Ağustos 2021 itibarı ile Covid-19 dünya üzerinde toplam 198878345 kişiyi enfekte etmiş; 4238503 kişinin de ölümüne neden olmuştur [29].

Türkiye'de ilk tespit edilen Covid-19 vakası Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından 11 Mart 2020 günü açıklanmış olup, ülkedeki virüse bağlı ilk ölüm ise 15 Mart 2020'de gerçekleşmiştir. Dönemin Sağlık Bakanı Fahrettin Koca, 1 Nisan 2020'de yaptığı açıklamada Covid-19 vakalarının tüm Türkiye'ye yayıldığını açıklamıştır [3], [30]. Sağlık bakanlığımızın güncel verilerine göre 1 Ağustos 2021 itibarı ile Türkiye'de Covid-19 ile enfekte olmuş toplam hasta sayısının 5747935 kişi

olduğu ve şimdiye kadar ölen hasta sayısının toplam 51428 kişi olduğu resmi internet sitesinden bildirilmiştir [31].

2.2.3 Viroloji

Covid-19 virüsü Riboviria üst alemi, Nidovirales takımı, Coronidovirineae alt takımı, Coronaviridae familyası, Orthocoronavirinae alt familyası, Betacoronavirus cinsi, Sarbecovirus alt cinsi, ‘Severe acute respiratory syndrome related coronavirus’ türünde yer alan bir ribonükleik asit virüsüdür [32]. 60 nm ila 140 nm çapındadır ve virionlara güneş koronası görünümü veren 9 nm ila 12 nm arasında değişen ayırt edici ‘spike’ adı verilen sivri uçlara sahiptir [33].

Erken enfeksiyon döneminde, Covid-19, viral spike S proteini aracılığıyla ACE2 reseptörüne bağlanarak nazal, bronşiyal epitel hücreleri ve pnömositler gibi hücreleri hedefler. Konakçı hücrede bulunan tip 2 transmembran serin proteaz enzimi, ACE2’yi bölerek ve coronavirüsün konakçı hücrelere girişine aracılık eden Covid-19 S proteinini aktive ederek hücre içine viral alımı destekler. ACE2 ve tip 2 transmembran serin proteaz enzimi, özellikle alveolar epitelyal tip 2 hücrelerde olmak üzere konakçı hedef hücrelerinde eksprese edilir. Grip gibi diğer solunum yolu viral hastalıklarına benzer şekilde, Covid-19 T lenfosit hücrelerini enfekte edip öldürdüğünden Covid-19’lu kişilerde derin lenfopeni meydana gelebilir. Ek olarak hem doğal hem de adaptif immün yanıtın oluşmasını (hümmoral ve hücre aracılı immüniteyi içeren) viral inflamatuvar yanıt lenfopoezi bozar ve lenfosit apoptozisini artırır. ACEi ve ARB ilaçlarından ACE2 reseptörlerinin upregülasyonu Covid-19 enfeksiyonuna duyarlılığı arttırdığı varsayılmış olsa da büyük gözlemsel kohort çalışmaları bu ilaçlar ile enfeksiyon riski veya Covid-19 nedeniyle hastane mortalitesi arasında bir ilişki bulamamıştır. Örneğin, Danimarka’da daha önce ACEi’leri veya ARB’ler ile tedavi alan Covid-19’lu 4480 hastada yapılan bir çalışmada bu ilaçların kullanımı mortalite ile ilişkili bulunmamıştır [33].

2.2.4 Kaynak ve bulaşma

Covid-19’un ilk bulaş şekli net olarak tespit edilememiş olmakla birlikte yapılan çalışmalar incelendiğinde, Covid-19’un zoonotik bir kaynağı olduğunu düşündürmektedir. Kesinleşmemiş olmakla birlikte veriler ilk kaynağın, Huanan

Deniz Ürünleri Pazarında satılan vahşi hayvanlar olabileceğini işaret etmektedir. Virüsün insandan insana bulaş özelliği kazanması nedeniyle Covid-19'un toplumdaki kaynağı ise semptomatik ve asemptomatik Covid-19 pozitif kişilerdir [17]

Epidemiyolojik veriler, konuşma, öksürme veya hapşırma anında yüz yüze maruz kalma sırasında atılan damlacıkların en yaygın bulaş şekli olduğunu göstermektedir. Enfekte bir kişiye uzun süre maruz kalma (en az 15 dakika boyunca 6 fitten yakın temas) ve semptomatik bireylere daha kısa maruz kalma, daha yüksek bulaşma riski ile ilişkilendirilirken, asemptomatik temaslara kısa süreli maruz kalmanın mortal sonuçlanma olasılığının daha düşük olduğu saptanmıştır. Üzerinde virüs bulunan yüzeylere temas diğer bir olası bulaşma şeklidir. Bulaş, aerosoller yoluyla da gerçekleşebilir. Ancak bunun laboratuvar ortamı dışında insanlarda kayda değer bir enfeksiyon kaynağı olup olmadığı net değildir. Öksürük gibi fizyolojik durumlarda, nükleik asidin tespiti veya havadaki küçük parçacıkların varlığı virüsün bulaşıcı olduğu anlamına gelmediği de çeşitli çalışmalarda vurgulanmaktadır [33].

Covid-19'un cansız yüzeylerden bulaşmasının klinik önemini, enfeksiyonu başlatabilecek minimum viral yük bilinmeden yorumlamak zordur. Paslanmaz çelik ve plastik gibi geçirimsiz yüzeylerde viral yük, karton gibi geçirgen yüzeylere göre daha yüksek seviyelerde gibi görünmektedir. Virüs, inokülasyondan 3 ila 4 güne kadar geçirimsiz yüzeylerde saptanmıştır. Geniş hastane odalarına yayılan viral kontaminasyon gösterilmiştir, ancak yüzeylerde tespit edilen virüs miktarının 48 ila 72 saat içinde hızla bozulduğu düşünülmektedir. Yüzeylerde virüsün saptanması bulaşma potansiyelini ve çevresel hijyen ihtiyacını güçlendirse de damlacıkların yüz yüze yayılması birincil bulaş yolu olmaya devam etmektedir [33].

Elias ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analiz çalışmasında inkubasyon süresi ortalama 6,38 gün olarak hesaplanmış olup genel olarak inkubasyon süresi 2,33 ile 17,6 gün arasında değişmektedir [34].

Üst solunum yolundaki viral yük, semptomların başlangıcında pik yapar ve viral bulaş, semptomların başlamasından yaklaşık 2 ila 3 gün önce başlar. Asemptomatik ve presemptomatik taşıyıcılar Covid-19'u bulaştırabilirler. Presemptomatik hastaların bulaştırıcılığının Covid-19'un yayılmasında önemli bir katkısı mevcuttur [33]. Ganyani ve arkadaşlarının Mart 2020'de yaptığı bir çalışmaya göre presemptomatik bulaştırıcılık oranı Singapur'da %48-66 oranında saptanırken

bu oran Çin verilerinde %62-77 oranında saptanmıştır [35]. Çalışmalar, %4 ile %32 arasında değişen asemptomatik enfeksiyon oranlarını tanımlamış olsa da bu raporların hiçbir zaman semptom geliştirmeyen bireyler tarafından, gerçekten asemptomatik enfeksiyonu temsil edip etmediği ya da başlangıçta asemptomatik olan bireylerin sonradan semptom geliştirip geliştirmedeği bilinmemektedir. Bu konuyla ilgili yapılan bazı çalışmalar gerçekten asemptomatik geçirilen enfeksiyonların nadir olduğunu öne sürmektedir [33].

2.2.5 Klinik prezentasyon

Covid-19 multi sistemik bulgulara neden olabilen viral bir hastalıktır. Mevcut yayınlar ışığında Covid-19'un herhangi bir organ sistemini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebileceği ve sayısız klinik görünüme yol açabileceği bilinmektedir. En sık etkilenen sistem solunum sistemidir; ateş, öksürük ve nefes darlığı gibi belirtiler ile kendini gösterir. Covid-19 ayrıca kulak-burun-boğaz sisteminde boğaz ağrısı, rinore tat, koku ve duyu kaybı; kardiyovasküler sistemde göğüs ağrısı, göğüs gerginliği, çarpıntı ve aritmiler, gastrointestinal sistemde anoreksi, ishal, kusma, bulantı ve karın ağrısı, renal sistemde proteinüri, hematuri, ve akut böbrek hasarı; nörolojik sistemde baş ağrısı, bilinç bozukluğu ve deliryum, oküler sistemde konjonktival hiperemi, gözde yabancı cisim hissi, kemozis ve yırtılma; kutanöz sistemde döküntü, papüller ve ürtiker; kas-iskelet sisteminde myalji ve artralji; hematolojik sistemde lenfopeni, trombositopeni, lökopeni, yükselmiş inflamatuvar belirteçler ve yükselmiş pıhtılaşma belirteçleri; endokrin ve üreme sisteminde düşük testosteron, düşük Folikül Stimüle Edici Hormon ve yüksek Lüteinleştirici Hormon, sperm sayısının ve sperm motilitesinin azalması şeklinde klinik sonuçlara neden olabilir [36].

Mair ve arkadaşlarının 8302 hastadan oluşan 67 yayını dahil ettiği bir meta-analiz çalışmasında en sık görülen semptomlar ateş (%69), öksürük (%53), anosmi (%38), yorgunluk (%31), tat kaybı (%31), burun tıkanıklığı (%26) ve ishal (%9) olarak saptanmıştır. Boğaz ağrısı, vertigo ve rinore gibi diğer semptomlarının havuzlanan prevalansı %10 ile %25 arasında bulunmuş olup nefes darlığı ve baş ağrısı prevalansı %10 ile %20 arasındaydı [37]. Manoharan ve arkadaşlarının yedi ülkede Covid-19 ile hastaneye başvuran 77.483 hastadan oluşan 78 yayını dahil ettiği

bir meta-analiz çalışmasında ise sık görülen semptomlar ateş (%76,6), öksürük (%71,4), nefes darlığı (%62,3), ishal (%58,4), yorgunluk (%46,8), baş ağrısı (%44,2), kas-eklem ağrısı (%41,6), boğaz ağrısı (%40,3), bulantı-kusma (%40,3), göğüs ağrısı (%24,7), burun akıntısı (%22,1), iştahsızlık (%15,6), balgam (%13), bilinç bozukluğu (%10,4) ve tat/koku kaybı (%3,9) olarak saptanmıştır [38].

Covid-19 enfeksiyonu klinik olarak birtakım komplikasyonlara da yol açmaktadır, bu komplikasyonlar virüsün kendinden ziyade esas mortalite ve morbidite nedenleridir. Yaygın görülen komplikasyonları akut solunum yetmezliği, akut respiratuar distress sendromu (ARDS), sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon, pulmoner emboli, akut karaciğer ve böbrek hasarı iken, daha az sıklıkla karşılaştığımız komplikasyonları rabdomiyoliz, multisistem inflamatuvar sendromu, aspergillozis, pankreatit, otoimmün hemolitik anemi ve nörolojik komplikasyonlardır [17].

Covid-19'a toplumun tümü duyarlı olduğu bilinmektedir vebu grubun içinde komorbiditesi (HT, Kalp Hastalığı, Diyabet, Malignite, KOAH, Böbrek Hastalığı vb.) olan kişiler Covid-19 açısından hassas gruplardır [3].

Tablo 5: Covid-19 hastalığının klinik şiddetleri [17]

Aseptomatik	-Hiçbir klinik semptom göstermez -Pozitif nazal sürüntü testi -Normal X-ray
Hafif şiddet	-Ateş, boğaz ağrısı, kuru öksürük, miyalji, bulantı-kusma ve ishal gibi basit semptomlar
Orta şiddet	-Hipoksi olmaksızın pnömoni -Toraks tomografisinde anlamlı lezyonlar
Ağır şiddet	-Hipoksi ile birlikte seyreden pnömoni($SpO_2 < 92$)
Kritik hastalık	-ARDS, şok, koagülopati, ensefalopati, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği

ARDS: Akut respiratuar distress sendromu, SpO_2 :Oksijen saturasyonu

2.2.6 Tanı

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması durumunda her hastada Covid-19 hastalığı akla gelmelidir [3]. Covid-19'un kesin tanısı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile konulsa da yanlış negatiflik nedeni ile klinik olarak ve olası şüphede laboratuvar ve görüntüleme testleri eşliğinde doğrulanmalıdır [33].

2.2.6.1 Polimeraz zincir reaksiyonu ve seroloji: Covid-19 olgularının rutin doğrulanması gerçek zamanlı ters transkripsiyon PCR gibi bir nükleik asid amplifikasyon testi ile virus ribonükleik asidinin özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanmaktadır [3]. PCR testi tanı için altın standart olmakla birlikte testin duyarlılığı maruziyet zamanına, örneğin alınış şekline ve zamanına göre değişir [33].

Covid-19'u asemptomatik veya semptomatik geçirenlerde genel olarak belirli bir süre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) gelişmektedir. IgM antikorları, enfeksiyonun ortalama 5.gününden itibaren saptanabilirken, IgG yanıtı ilk olarak semptom başlangıcından yaklaşık 14 gün sonra görülür. Bu nedenle serolojik testler hastalığın erken döneminde tanı amacıyla kullanılamaz. Serolojik yanıtı belirlemek için, 'enzyme-linked immunosorbent assay' ya da IgM/IgG saptayan hızlı antikor testleri kullanılmaktadır [3], [33].

2.2.6.2 Laboratuvar: Covid-19 hastalığının klinik durumunu ön görmek için tam kan sayımı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin, laktat dehidrojenaz (LDH), d-dimer, ferritin, troponin, C-reaktif protein (CRP) testleri istenir [3].

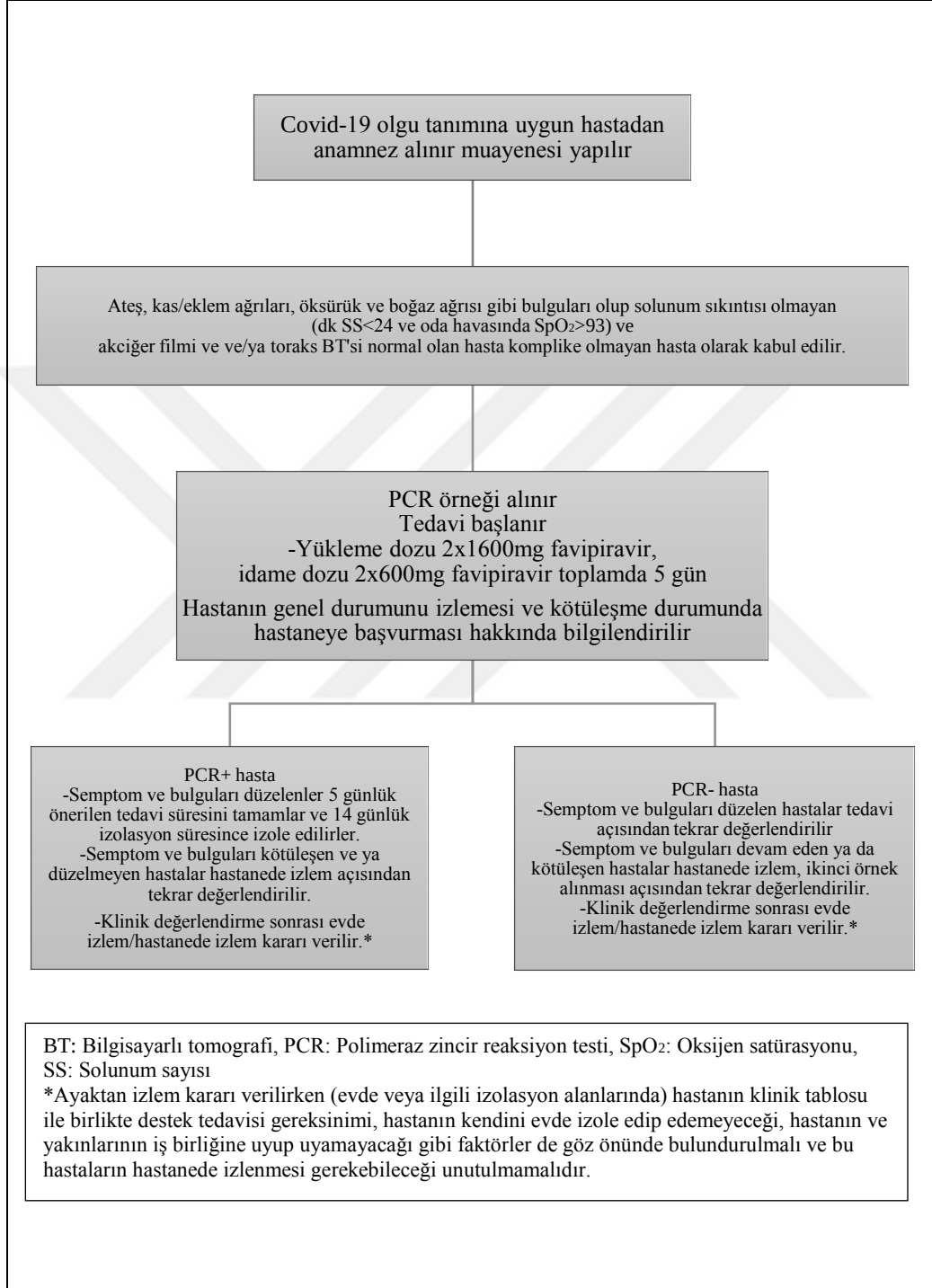
2.2.6.3 Görüntüleme: Hafif bulguları olan ve riskli hastalık öyküsü olmayan hastalarda ilk istenecek görüntüleme yöntemi akciğer grafisidir. Orta-ağır klinik şiddetteki hastalarda, risk grubunda ve PCR testi negatif ancak klinik bulguları olan Covid-19 hastalarının ciddiyetini belirlemek için erken triajında bilgisayarlı tomografi (BT) önerilmektedir (Tablo 6) [3].

Tablo 6: Covid-19 hastalığında toraks BT bulguları ve sınıflandırması [3]

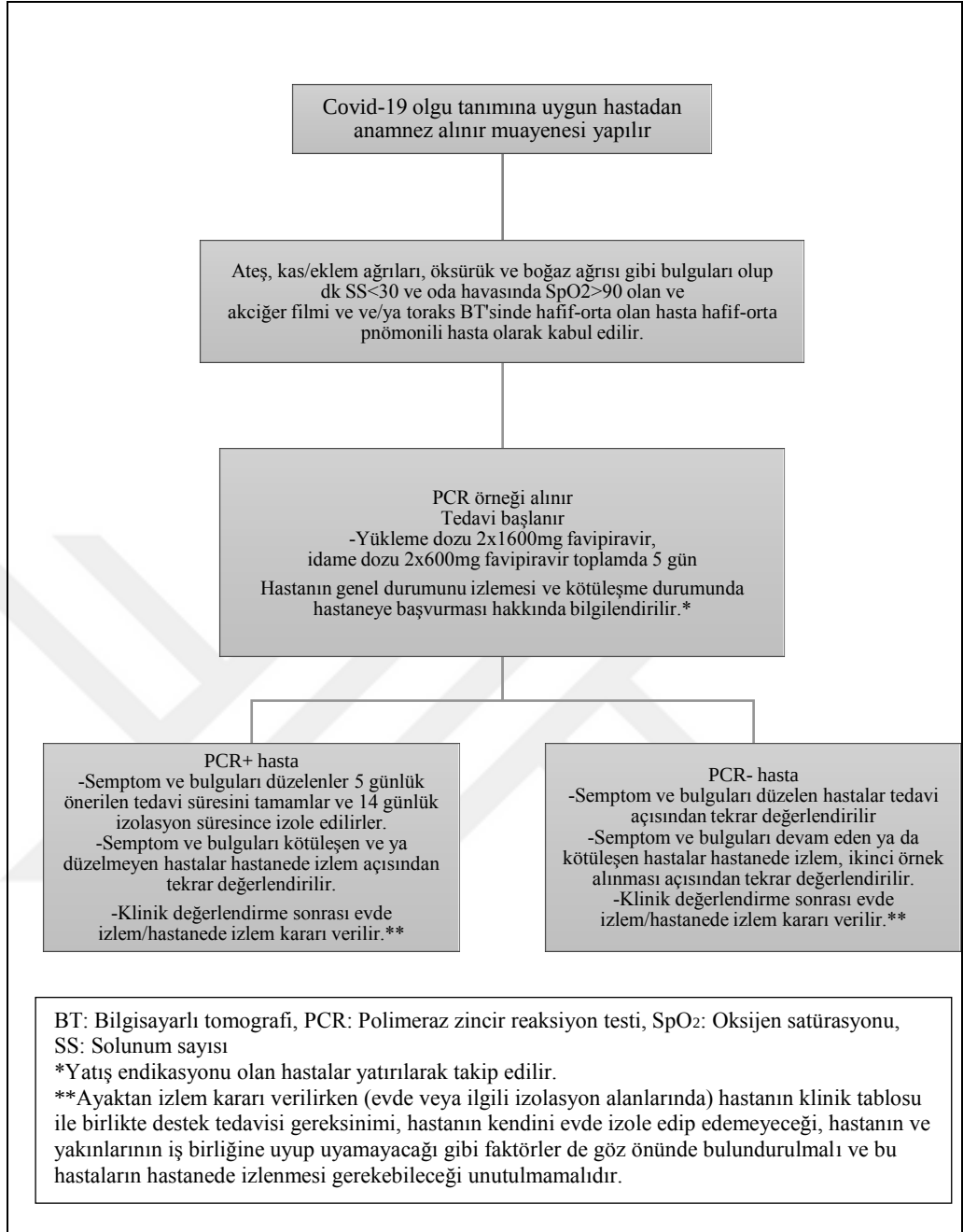
Sınıflandırma	Neden	BT Bulgusu
Tipik	Covid-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen görüntüleme bulguları	-Periferal, bilateral (multilober) BCO* (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) -Multifokal yuvarlak BCO (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) -Ters hale veya organize pnömoninin diğer bulguları
Belirsiz	Covid-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme bulguları	Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: -Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (+/- konsolidasyon) -Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO
Atipik	Covid-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da daha önce raporlanmamış bulgular	Tipik veya belirsiz bulguların yoluğu ve aşağıdakilerin varlığı: -BCO'nun olmadığı lobar veya segmental konsolidasyon -Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü) -Kavitasyon -İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon
Negatif	Pnömoni bulguları mevcut değil	-Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok

*BCO: Buzlu cam opasitesi, Covid-19: Coronavirus disease-2019

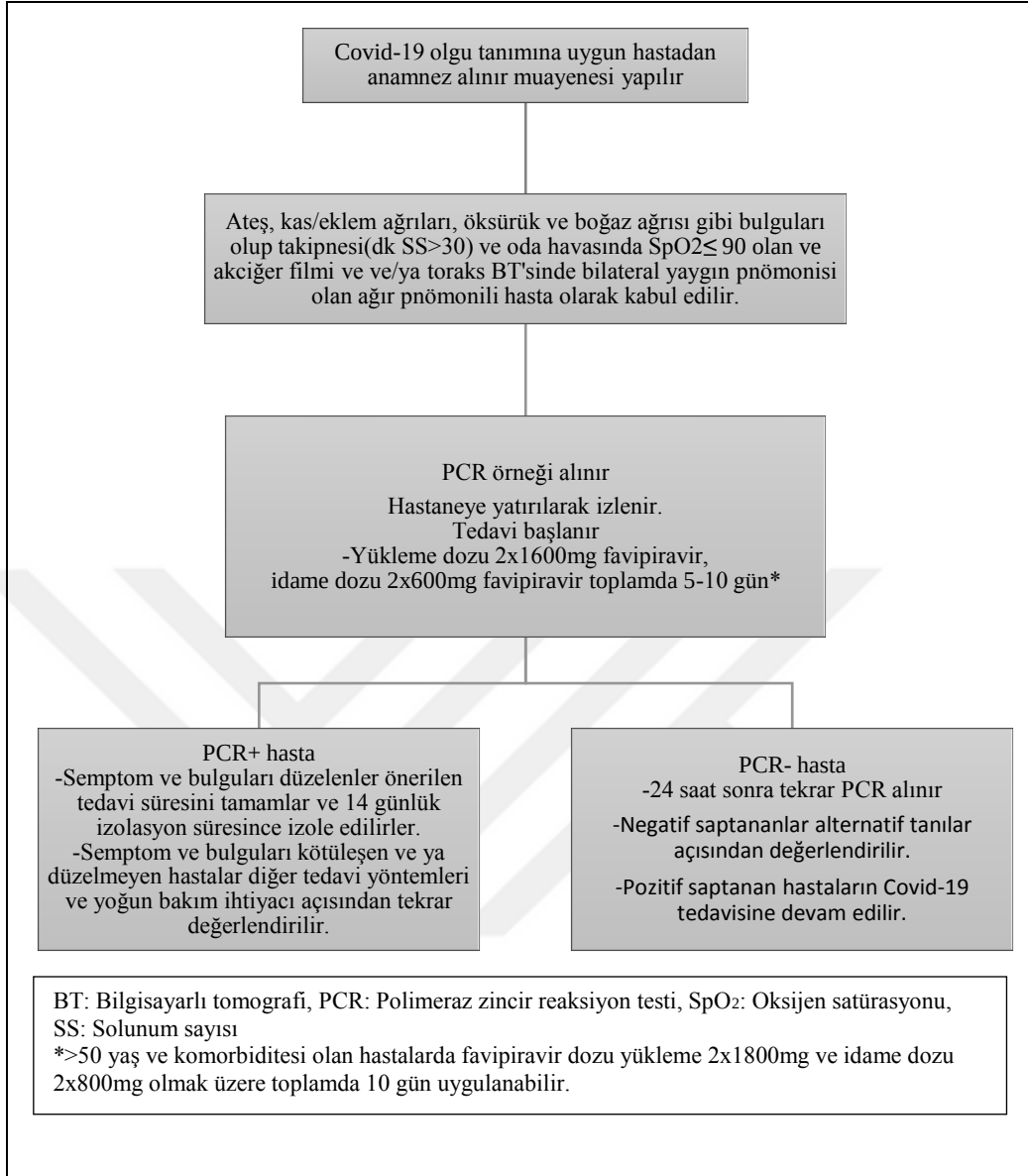
2.2.7 Takip ve tedavi



Şekil 1: Türkiye’de komplike olmamış Covid-19 hasta takip ve tedavi şeması [39]



Şekil 2: Türkiye’de hafif-orta seyirli Covid-19 pnömonisi olan hasta takip ve tedavi şeması [39]



Şekil 3: Türkiye’de ağır seyirli Covid-19 pnömonisi olan hasta takip ve tedavi şeması [39]

2.3 ÇALIŞMADA KULLANILAN SKORLAMA SİSTEMLERİ

2.3.1 Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

1991 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Derneği ve Amerikan Yoğun Bakım Derneği sepsisi standardize etmek ve sepsisle ilişkili organ hasarını tanımlamak için bir uzlaşma konferansı düzenledi. Konferans katılımcıları, sepsisi teşhis etme, izleme ve tedavi etme konusundaki kolektif bakış açısını geliştirebilecek geniş bir tanım serisi sağlamaya çalıştılar. Bone ve arkadaşları ayrıca resmi bir sepsis araştırma durumunda ‘araştırma protokollerinin standardizasyonunu’ içermesi gereğini bir çalışmada ele almıştır [40]. Bu doğrultular sonucunda SIRS Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Derneği ve Amerikan Yoğun Bakım Derneği Konsensüs Konferansı 1992 tarihli açıklamasında genel tabirle tanımlanmıştır. SIRS, sistemik bir inflamatuvar yanıtın çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan durumlar tarafından tetiklendiği koşullarda geçerlidir. SIRS; yanık, travma, pankreatit vb diğer hastalık durumlarında enfeksiyon yokluğunda da ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte, 1992 konsensüs tanımlarında önerilen spesifik kriterler, sendromun bir nedeni teşhis etmede veya farklı bir konak yanıtı modelini tanımlamada yardımcı olacak kadar spesifik değildir. SIRS kriterlerinden birden fazlasına sahip olan hastaların sendromu karşıladığı kabul edilir. Bu kriterler; vücut sıcaklığının $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması, kalp hızının $>90/\text{dk}$ olması, solunum sayısının (SS) $>20/\text{dk}$ olması veya $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ olması ve beyaz küre sayısının (BK) $>12000 \text{ m}^3$ veya $<4000 \text{ m}^3$ ve ya band nötrofil $> \%10$ olmasıdır [40].

2.3.2 Sequential organ failure assesement (SOFA)

Multipl organ yetmezliği kritik bakım gerektiren hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindendir. Avrupa Yoğun Bakım Derneği, Ekim 1994'te hastalarda zaman içinde organ disfonksiyonu/yetmezliği derecesini nicel ve objektif olarak tanımlamak için sepsis ile ilgili organ yetmezliği değerlendirme skorunu oluşturmak amaçlı bir konsensüs toplantısı düzenledi. Oluşturulan SOFA skoru altı sistemde yetmezlik belirtilerinin 0 (normal) puandan 4 (en anormal) puana kadar skorlar ile tanımlamaktadır (Tablo 7) [41].

Tablo 7: SOFA skoru parametreleri ve puanlama sistemi [41]

Sistem/puan	0	1	2	3	4
Solunum - PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) solunum desteği ile	<100 (13,3) solunum desteği ile
Koagülasyon -Trombosit sayısı×10 ³ /μL	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer -Total bilirubin mg/dL (μmol/L)	<1.2 (<20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (>204)
Kardiyovasküler	OAB ≥70 mm Hg	OAB <70 mm Hg	Dopamin <5 veya dobutamin (tüm dozlar) *	Dopamin 5.1- 15 veya epinefrin ≤0.1 veya norepinefrin ≤0.1*	Dopamin >15 veya epinefrin>0.1 veya norepinefrin>0.1*
SSS -GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal -Kreatinin mg/dL(μmol/L) veya idrar çıkışı	<1,2 (<110)	1.2-1.9 (110-170)	2-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) veya <500 mL/gün idrar çıkışı	>5 (>440) veya <200 mL/gün idrar çıkışı

FiO₂: Oksijen fraksiyonu, GKS: Glasgow koma skoru, OAB: Ortalama arter basıncı, PaO₂: Parsiyel oksijen basıncı, SSS: Santral sinir sistemi

*Adrenerjik ajanlar μg/kg/dk olarak verilen dozlarda en az 1 saat infüze edilmiş olmalıdır.

2.3.3 Quick SOFA (qSOFA)

qSOFA skoru, Sepsis ve Septik Şok için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımları çalışma grubu tarafından Şubat 2016'da, enfeksiyon şüphesi olan ve daha yüksek risk altında olan hastaların kötü sonlanımını belirlemek için hızlı bir şekilde yatak başı uygulanabilecek bir klinik skor olarak tanıtılmıştır (Tablo 8) [42].

qSOFA Skoru, Seymour ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan yoğun bakım ünitesinde ve dışında enfeksiyon şüphesi olan 148907 hastanın dahil edildiği bir çalışmada retrospektif olarak oluşturulmuş ve doğrulanmıştır. qSOFA Skoru 2 veya daha yüksek olan yoğun bakım ünitesi dışındaki hastalarda, hastane içi mortalite oranında 3 ila 14 kat artış olduğu tespit edilmiştir. Ancak YBÜ hastaları arasında, hastane içi mortalitenin öngörülmesinde SOFA'nın geçerliliği istatistiksel olarak qSOFA'dan daha yüksek bulunmuştur [42], [43].

Tablo 8: qSOFA skoru parametreleri [43]

qSOFA kriterleri	Evet	Hayır
Solunum sayısı>22/dk		
Mental durum değişikliği		
SKB $\leq$ 100 mmHg		

SKB: Sistolik kan basıncı

Her evet 1 puan, hayır 0 puan olarak hesaplanır

2.3.4 Confusion Urea Respiratory Rate Blood Pressure-65 skoru (CURB-65)

CURB-65 skoru 2002 yılında İngiliz Toraks Derneği tarafından 1068 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışma sonucu sunulmuştur. Başta Neill ve arkadaşları ile skor CURB olarak dizayn edilmiştir. Daha sonra Lim ve arkadaşları 2003 yılında yaş parametresini skorlamaya ekleyerek CURB-65'in son hali oluşmuştur. Hastaları mortalite riskine göre farklı tedavi gruplarına ayırmak için konfüzyon, üre, solunum hızı, kan basıncı ve yaşa dayalı beş puanlık bir puan geliştirilmiştir. Her ölçütün varlığı 1 puanla hesaplanmakta olup hesaplanan sonuçlara göre 0-1 puan arasında olan hastalar ayaktan tedavi alabilir olarak, 2 puan alanlar klinik değerlendirme sonucu ayaktan veya yatarak tedavi alabilir olarak, 3 ve daha fazla puan alan hastalar yatarak tedavi edilmeli olarak değerlendirilir ve toplam puan arttıkça 30 günlük mortalite de artmaktadır (Tablo 9) [44], [45].

Tablo 9: CURB-65 skoru ve skorlara göre mortalite oranları [44]

Konfüzyon	
Kan üre azotu>19 mg/dL veya >7 mmol/L	
Solunum Hızı $\geq$ 30/dk	
Sistolik kan basıncı<90 mmHg ve ya diyastolik kan basıncı $\leq$ 60mmHg	
Yaş $\geq$ 65	
CURB-65 puanı	30 günlük mortalite oranı
0	%0,7
1	%2,1
2	%9,2
3	%14,5
4	%40
5	%57

CURB-65: CURB-65: Confusion urea respiratory rate blood pressure-65

2.3.5 COVID-GRAM kritik hastalık risk skoru

2020 yılında 1590 hastanın retrospektif olarak dahil edildiği Liang ve arkadaşlarının verilerine dayandırılarak Covid-19'lu hastalar arasında kritik hastalık gelişme riskini tahmin etmek için geliştirilen web tabanlı bir skor sistemidir. Kritik hastalık riskinin tahmin edilmesi, kritik hastalık geliştirme olasılığı olan ve gelişme olasılığı olmayan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilmesi, bu şekilde uygun tedaviyi destekleyebilmesi ve tıbbi kaynakların kullanımını optimize edebilmesi amaçlanarak tasarlanmıştır (Tablo 10) [46].

Tablo 10: COVID-GRAM skoru parametreleri, kritik hastalık yüzdesi ve risk grubu [46], [47]

Değişkenler		Puan
X-Rayde anormallik	Evet	1
	Hayır	0
Yaş		
Hemoptizi	Evet	1
	Hayır	0
Dispne	Evet	1
	Hayır	0
Bilinç bozukluğu	Evet	1
	Hayır	0
Kororbidite sayısı (KOA,HT,DM,KAH,KKH,KBH,Kanser,SVH,HepB,İmmün yetmezlik içinden)		
Kanser öyküsü	Evet	1
	Hayır	0
Nötrofil/Lenfosit oranı		
Laktat dehidrojenaz(U/L)		
Direkt bilirubin(μmol/L)		
COVID-GRAM Risk Skoru Formülü = (X-ray'de anormallik x 27.1464) + (Yaş x 0.6139) + (Hemoptizi 33.6210) + (Dispne x 14.0569) + (Bilinç bozukluğu x 34.4617) + (Kororbidite sayısı x 10.3826) + (Kanser öyküsü x 31.2211) + (Nötrofil/Lenfosit oranı x 1.25) + (Laktat dehidrojenaz x 0.0534) + (Direkt bilirubin x 3.0605)		
Kritik hastalık risk yüzdesi = $e^x / (1 + e^x)$, $x = (X-ray'de anormallik 1.2205) + (Yaş x 0.0276) + (Hemoptizi x 1.5116) + (Dispne x 0.632) + (Bilinç bozukluğu x 1.5494) + (Kororbidite sayısı x 0.4668) + (Kanser öyküsü x 1.4037) + (Nötrofil/Lenfosit oranı x 0.0562) + (Laktat dehidrojenaz x 0.0024) + (Direkt bilirubin x 0.1376) - 6.6127$		
Kritik hastalık risk yüzdesi		Risk grubu
<%1,7		Düşük
%1,7-%40,4		Orta
>%40,4		Yüksek
DM: Diyabet, HepB: Hepatit B, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KKH: Kronik kalp hastalığı, KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık		

2.3.6 Multilobar infiltrasyon, lenfopeni, bakteriyel koenfeksiyon, sigara kullanımı, hipertansiyon, yaş skoru (MuLBSTA)

Ong ve arkadaşları tarafından Mayıs 2015'ten Mayıs 2019'a kadar Şanghai'daki Rui Jin hastanesinde viral pnömonisi olan 528 hasta ile yapılan bir çalışmada 90 günlük mortalite riskini değerlendirmek için geliştirilen bir skarlama sistemidir. Viral pnömonisi olan hastanede yatan hastaları doğru bir şekilde ilgili risk kategorilerine ayırmakta ve daha ileri klinik kararlar almak için rehberlik sağlamaktadır (Tablo 11) [48].

Tablo 11: MuLBSTA skoru parametreleri ve skor sonuçlarına göre 90 günlük mortalite oranları [48]

Değişkenler		Puan	
Multilobar infiltrasyon	Evet	5	
	Hayır	0	
Lenfosit sayısı $\leq 0,8 \times 10^9$ /L	Evet	4	
	Hayır	0	
Bakteriyel koenfeksiyon (balgamda veya kanda tespit edilen)	Evet	4	
	Hayır	0	
Sigara öyküsü	İçmiyor	0	
	Bırakmış	2	
	İçiyor	3	
Hipertansiyon öyküsü	Evet	2	
	Hayır	0	
Yaş ≥ 60	Evet	2	
	Hayır	0	
MuLBSTA Skoru	90 günlük mortalite	MuLBSTA Skoru	90 günlük mortalite
0	%0,47	11	%12,27
2	%0,87	12	%15,99
3	%1,18	13	%20,56
4	%1,60	14	%26,03
5	%2,17	15	%32,36
6	%2,92	16	%39,42
7	%3,93	17	%46,95
8	%5,27	18	%54,61
9	%7,03	19	%62,07
10	%9,33	20	%68,99

MuLBSTA: Multilobar infiltrasyon, lenfopeni, bakteriyel koenfeksiyon, sigara kullanımı, hipertansiyon, yaş

2.3.7 Pnömoni ciddiyet indeksi (PSI)

İlk kez PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team) araştırmacıları tarafından 1991 yılında hastaları risk faktörü açısından 5 farklı gruba ayıran ve 19 değişkenli bir skorelama sistemi olarak geliştirilmiştir. Skorelama öncelikli olarak mortaliteden çok hangi hastalar hastaneye yatmalı sorusuyla daha yakından ilişkilidir. PSI skoreunun ana belirleyicilerini yaş, komorbiditeler ve vital bulgulardaki anormallikler oluşturmaktadır. Bunun yanında ek laboratuvar tetkikleri, kan gazı, akciğer grafisi gibi tetkiklere de ihtiyaç duyulmaktadır. Orijinal çalışma, toplum tarafından edinilmiş pnömonisi olan 14199 yatan hastaya dayanarak oluşturulmuş olup, sonrasında 38039 yatan hasta ve ayrıca 2287 yatan hasta ve ayakta tedavi edilenler üzerinde doğrulanmıştır. Puanlar yaşa, komorbiditeye, anormal fizik muayene bulgularına ve anormal laboratuvar sonuçlarına göre atanmaktadır. PSI skoru CURB-65 skoru ile kıyaslandığında, toplumdan edinilen pnömoni nedeniyle mortalite tahmininde eşit sensitivite göstermekte olup öte yandan CURB-65 (%74,6) PSI'dan (%52,2) daha yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak yoğun bakım ünitesine kabul riski açısından değerlendirildiğinde PSI CURB-65'ten daha yüksek sensitivite göstermektedir (Tablo 12) [49], [50].

Tablo 12: Pnömoni ciddiyet indeksi skoru parametreleri ve risk sınıfları [49]

Değişkenler	Puan	Değişkenler	Puan
Yaş			
Cinsiyet	Kadın (-10)	SKB<90 mmHg	Evet (+20)
	Erkek (0)		Hayır (0)
Bakım evi sakini	Evet (+10)	Ateş <35°C ve ya >39,9°C	Evet (+15)
	Hayır (0)		Hayır (0)
Kanser öyküsü	Evet (+30)	Nabız≥125/dk	Evet (+10)
	Hayır (0)		Hayır (0)
KC hastalık öyküsü	Evet (+20)	pH<7,35	Evet (+30)
	Hayır (0)		Hayır (0)
KKY	Evet (+10)	BUN≥30mg/dL ve ya 11≥mmol/L	Evet (+20)
	Hayır (0)		Hayır (0)
SVH öyküsü	Evet (+10)	Sodyum<130mmol/L	Evet (+20)
	Hayır (0)		Hayır (0)
KBH	Evet (+10)	Glukoz≥250mg/dL ve ya ≥14mmol/L	Evet (+10)
	Hayır (0)		Hayır (0)
Bilinç bozukluğu	Evet (+20)	Hematokrit<%30	Evet (+10)
	Hayır (0)		Hayır (0)
SS≥30/dk	Evet (+20)	PaO ₂ <60 mmHg ve ya <8kPa	Evet (+10)
	Hayır (0)		Hayır (0)
X-ray’de plevral efüzyon	Evet (10)		
	Hayır (0)		
Risk sınıfı	Risk	Değerlendirme	
I	Düşük	Hiçbir komorbidite, FM ve lab bulgusu olmaması	
II	Düşük	≤70 puan	
III	Düşük	71-90 puan	
IV	Orta	91-130 puan	
V	Yüksek	>130 puan	

FM: Fizik muayene, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KC: Karaciğer, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, SKB: Sistolik kan basıncı, SS: Solunum sayısı, SVH: Serebrovasküler hastalık

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamız tek merkezli prospektif gözlemsel nitelikli bir çalışma olarak T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı Kliniği'ne 20.09.2020 ve 20.03.2021 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş ve üzeri Covid-19 hastaları dahil edecek şekilde dizayn edildi. Çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu (Tarih: 07.09.2020, Karar No: 2020/18-05) onayı alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyuldu.

3.1 Çalışma tasarımı

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 20.09.2020 ve 20.03.2021 tarihleri arasında Acil Tıp Kliniği'nde değerlendirilen ve Covid-19 enfeksiyonu saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu tarihler arasında öksürük, yüksek ateş, nefes darlığı, burun akıntısı, kas ağrıları, tat kaybı, koku kaybı ve ishal nedeniyle acil servisi başvuran ve akciğer grafisi ve/veya toraks BT'si çekilen hastaların başvuru esnasındaki vital bulguları (SKB ve DKB, dakikadaki nabız sayıları, dakikadaki SS, oksijen saturasyonu ve ateşleri) özgeçmişi, hastalık geçmişi, kullandığı ilaçlar, solunum sistemi fizik muayene bulguları ve diğer sistem fizik muayene bulguları olgu formuna kaydedildi. Bu hastalardan SIRS, SOFA Skoru, qSOFA Skoru, CURB-65 skoru, COVID-GRAM Risk Skoru, MuLBSTA Skoru ve PSI Skoru hesaplandı. Acilde çekilen toraks BT'de tutulum alanı ve özellikleri (hafif, orta, şiddetli, negatif) ile hastanın demografik verileri, ek hastalıkları, kullandığı antihipertansif ilaç grubu, vital bulguları, fizik muayene bulguları, labratuar bulguları, tedavi şekli (yatarak veya ayakta), mortalite ve morbiditeleri ve skarlama sistemlerinin ilişkisi incelendi.

3.2 Çalışmaya dahil etme kriterleri

3.2.1 Hasta grubu

1. Acil servise başvuran hastalar,
2. 18 yaş ve üzeri hastalar,
3. Otomasyon sistemi üzerinden verilerine ulaşılan hastalar,
4. Çalışmaya dâhil olmak üzere imzalı onam vermiş olan hastalar,
5. Öksürük, yüksek ateş, nefes darlığı, burun akıntısı, kas ağrıları, koku kaybı, tat kaybı ve ishal nedeniyle başvuran hastalar,
6. Sistemde akciğer grafisi ve/veya toraks BT'si olan hastalar,
7. Başvuru öncesi son 1 haftada test yaptırmış PCR (+) saptanan hastalar
8. Beyan ve/veya tespit edilebilen hasta geçmişinde HT öyküsü ve antihipertansif kullanımı olan hastalar

3.2.2 Kontrol grubu

1. Acil servise başvuran hastalar,
2. 18 yaş ve üzeri hastalar,
3. Otomasyon sistemi üzerinden verilerine ulaşılan hastalar,
4. Çalışmaya dâhil olmak üzere imzalı onam vermiş olan hastalar,
5. Öksürük, yüksek ateş, nefes darlığı, burun akıntısı, kas ağrıları, koku kaybı, tat kaybı ve ishal nedeniyle başvuran hastalar,
6. Sistemde akciğer grafisi ve/veya toraks BT'si olan hastalar ve/veya başvuru öncesi son 1 haftada test yaptırmış PCR (+) saptanan hastalar,
7. HT öyküsü olmayan, başvuru anında ve takiplerinde ölçülen SKB 140 mmHg ve DKB değeri 90 mmHg'yı geçmeyen hastalar.

3.3 Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

3.3.1 Hasta grubu

1. Otomasyon sistemi üzerinden verilerine ulaşılamayan hastalar,
2. Çalışmadan kendi isteğiyle ayrılan hastalar,
3. 18 yaşından küçük hastalar,
4. Toraks BT veya akciğer grafisi çekilmeyen hastalar

3.3.2 Kontrol grubu

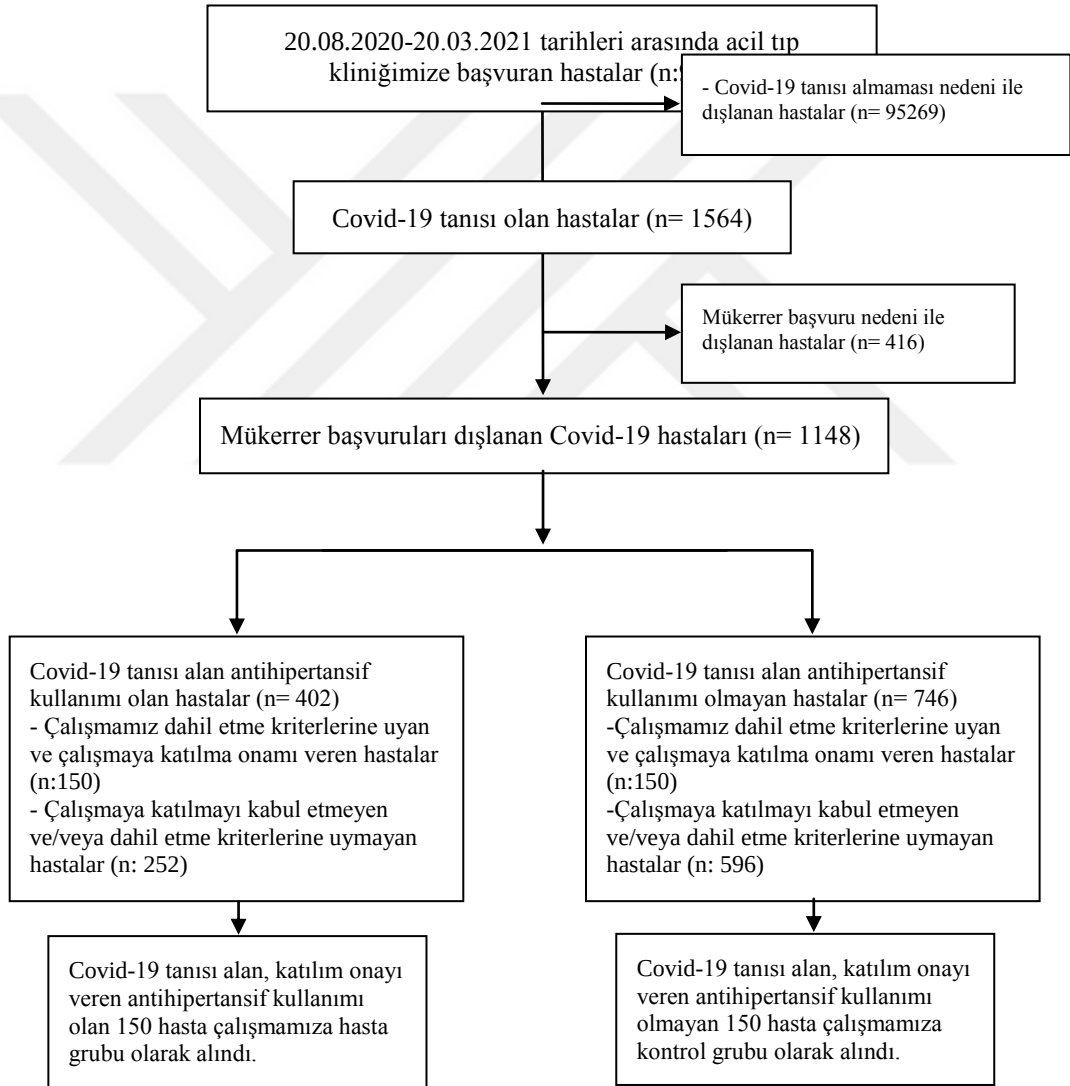
1. Otomasyon sistemi üzerinden verilerine ulaşamayan hastalar,
2. Çalışmadan kendi isteğiyle ayrılan hastalar,
3. 18 yaşından küçük hastalar,
4. Toraks BT veya akciğer grafisi çekilmeyen hastalar

3.4 İstatiksel yöntemler

Sürekli değişkenler, normal veya normal olmayan dağılımlara göre ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler mutlak değerler ve yüzdeler şeklinde sunuldu. Dağılımların değerlendirilmesi için Kolmogorov- Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Korelasyon analizlerinde parametrik veriler için Pearson ve parametrik olmayan veriler için Spearman's rho testi kullanıldı. Gruplar arasındaki ilişki sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için Pearson χ^2 testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Tanısal yeterlilik, sensitivite ve spesifite belirlenmesi Reciever Operating Characteristic (ROC) analizi ile belirlendi. İstatiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Verilerin istatiksel analizi IBM SPSS sürüm 22 programı ile yapıldı. Univariante analizlerde anlamlı tespit edilen sonuçlar multivariate analizlere dahil edildi ve analizler MedCalc programı ile yapıldı.

4.BULGULAR

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastahanesi Acil Tıp Kliniği'ne 20 Eylül 2020 ile 20 Mart 2021 tarihleri arasında 96833 başvuru olmuştur. Bu hastalardan 1564 hasta U07.3 Covid-19 Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması ile hastane sisteminde yer almıştır. Bu hastalar içerisinde çalışmaya katılmayı kabul eden, verilerine eksiksiz ulaşılan toplam 300 hasta çalışmamıza alınmıştır (Şekil 5).

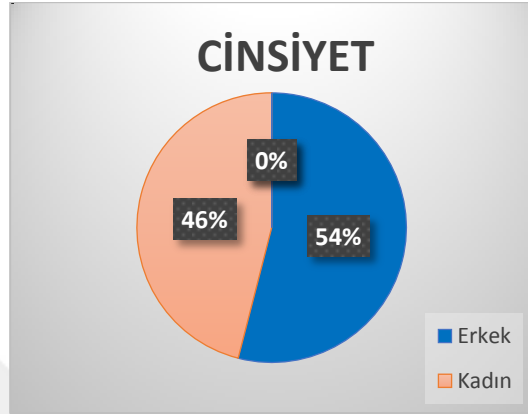


Şekil 4: Çalışmanın akış diyagramı

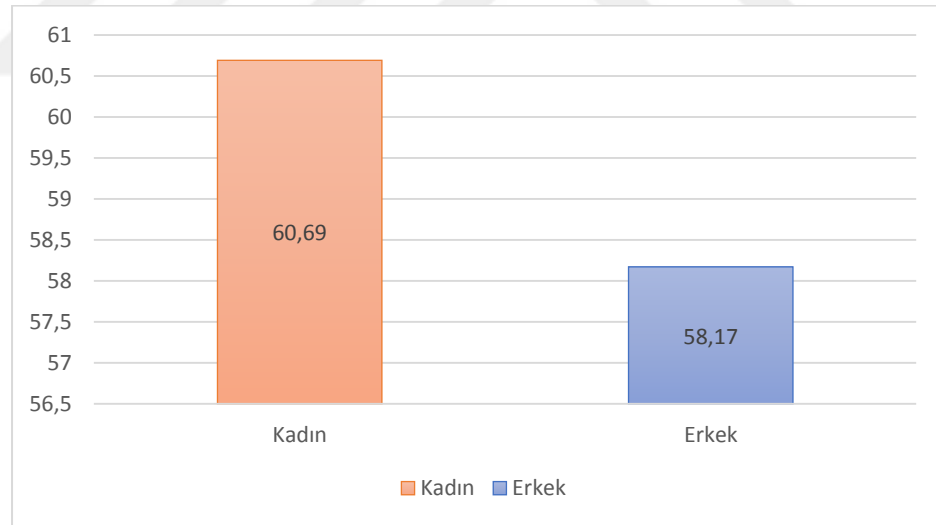
4.1 Covid-19 Hastalarının değerlendirilmesi

4.1.1 Demografik özellikler

Çalışmaya alınan vakaların 162'si (%54) erkek, 138'i (%46) kadındı (Şekil 5). Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $59,33 \pm 16,391$ olarak bulundu (Şekil 6). Çalışmaya alınan kadın hastaların yaş ortalaması $60,69 \pm 15,424$, erkek hastaların yaş ortalaması $58,17 \pm 17,134$ idi (Tablo 13) (Şekil 6).

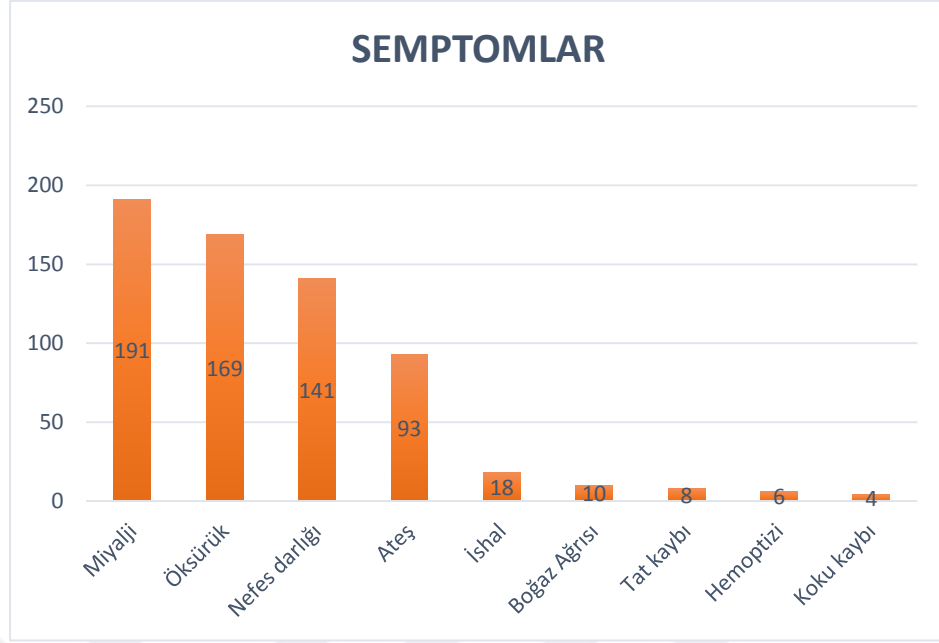


Şekil 5: Hastaların cinsiyete göre dağılımı



Şekil 6: Hastaların cinsiyetlerine göre yaş dağılımı

Hastaların 293'ünde (%97,7) hastaneye başvuru anında aktif şikâyeti mevcut idi. Hastaların 191'inde (%63,7) miyalji, 169'unda (%56,3) öksürük, 141'inde (%47) nefes darlığı, 93'ünde (%31) ateş, 18'inde (%6) ishal, 10'unda (%3,3) boğaz ağrısı, 8'inde (%2,7) tat kaybı, 6'sında (%2) hemoptizi, 4'ünde (%1,3) koku kaybı şikayeti mevcut idi (Tablo 13) (Şekil 7).



Şekil 7: Hastalarda bulunan semptomların dağılımı

Hastaların şikayetlerinin başlangıcı ile acil servise başvuruları arasında geçen sürenin ortalaması $3,18 \pm 2,364$ gün idi.

Çalışmaya alınan hastaların SKB ortancası 122 (min 64, max 224) mmHg, DKB ortancası 72 (min 42-max 129) mmHg, nabız sayısı ortalaması $90,03 \pm 18,031$ atım/dk, solunum sayısı ortancası 16,5 (min 10-max 35) /dk, oksijen saturasyonu ortancası %94,5 (min 51- max 100), vücut sıcaklığı ortancası $36,7^{\circ}$ (min 35- max 39,2) idi. Hastaların OAB ortancası 89,67 (min 49,33-max 133) mmHg idi. Hastaların GKS ortancası 15 (min 10- max 15) idi (Tablo 13).

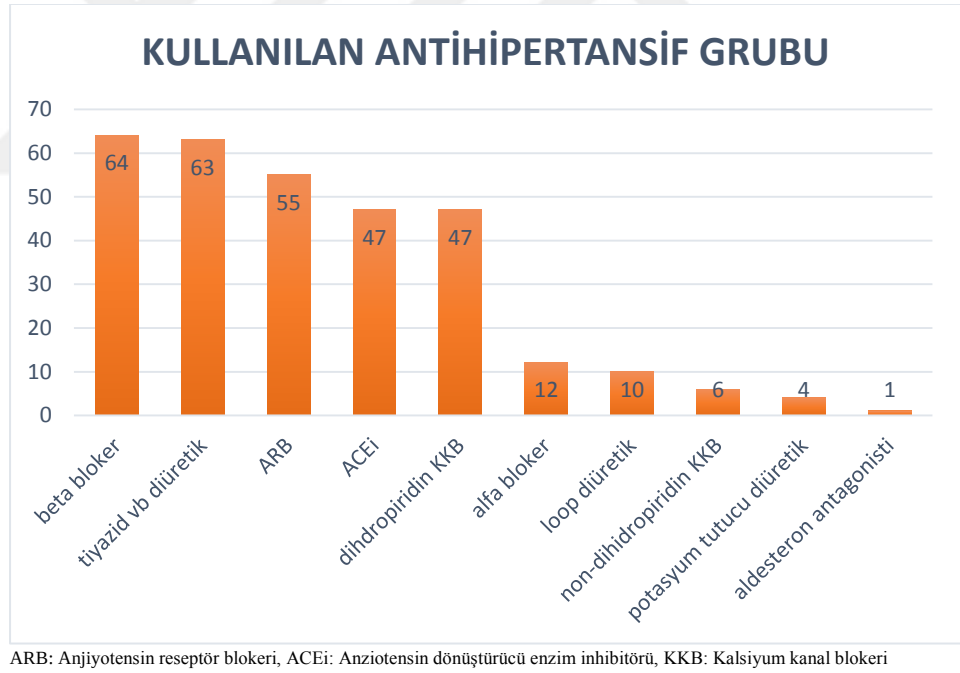
Çalışmaya alınan 300 hastanın 176'sında (%58,7) ek hastalık mevcuttu. Bu hastaların 150'sinde (%50) HT, 66'sında (%22) diyabet, 57'sinde (%19) koroner arter hastalığı, 14'ünde (%4,7) kronik böbrek hastalığı, 12'sinde (%4) KOAH, 10'unda (%3,3) astım, 9'unda (%3) malignite öyküsü, 5'inde (%1,7) kronik kalp yetmezliği, 5'inde (%1,7) serebrovasküler hastalık, 4'ünde (%1,3) karaciğer hastalığı, 2'sinde (%0,7) immün yetmezlik öyküsü mevcut idi (Tablo 13).

Tablo 13: Covid-19 pnömonisi saptanan hastalarda demografik bulgular

Demografik özellikler ve vital bulgular	Covid-19 Hastaları n:300 ortanca (min-max)
Yaş (yıl)	59,33 ± 16,391*
Kadın n (%)	138 (46)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122 (64-224)
Diastolik kan basıncı (mmHg)	72 (42-129)
Nabız (atım/dk)	90,03 ± 18,031*
Solunum Sayısı (nefes/dk)	16,5 (10-35)
Oksijen saturasyonu (%)	94,5 (51-100)
Ateş (°)	36,7 (35-39,2)
Ortalama arter basıncı (mmHg)	89,67 (49,33-133)
Glaskow Koma Skoru	15(10-15)
Geliş Şikayeti	n (%)
Öksürük	169 (56,3)
Miyalji	150 (50)
Nefes darlığı	141 (47)
Ateş	93 (31)
İshal	18 (6)
Boğaz ağrısı	10 (3,3)
Tat kaybı	8 (2,7)
Hemoptizi	6 (2)
Koku kaybı	4 (1,3)
Komorbid Hastalıklar	n (%)
Hipertansiyon	150 (50)
Diyabet	66 (22)
Koroner arter hastalığı	57 (19)
Kronik böbrek yetmezliği	14 (4,7)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	12 (4)
Malignite	9 (3)
Kronik kalp yetmezliği	5 (1,7)
Serebrovasküler hastalık	5 (1,7)
Kronik karaciğer hastalığı	4 (1,3)
İmmün yetmezlik	2 (0,7)

*Ortalama ± Standart sapma

Çalışmamıza alınan hastaların 150'si (%50) antihipertansif ilaç grubu kullanmakta idi. Bu hastaların 47'si (%31,3) tek, 103'ü (%68,7) birden fazla antihipertansif ilaç kullanmakta idi. Antihipertansif kullanan hastaların 123'ü (%82) primer antihipertansif ilaç ajanlarını, 5'i (%3,3) sekonder antihipertansif ilaç ajanlarını ve 22'si (%14,7) her iki grup ilacı kombine olarak kullanmakta idi. Antihipertansif ilaç sınıflarının kullanımına bakıldığında hastaların 64'ü (%42,7) beta bloker grubu ilaç, 63'ü (%42) tiazid vb diüretik grubu ilaç, 55'i (%36,7) ARB grubu ilaç, 47'si (%31,3) ACEi grubu ilaç, 102'si (%68) RAASi, 47'si (%31,3) dihidropiridin grubu KKB ilaç, 12'si (%8) alfa bloker grubu ilaç, 10'u (%6,7) loop diüretik grubu ilaç, 6'sı (%4) non-dihidropiridin grubu KKB ilaç, 4'ü (%2,7) potasyum tutucu diüretik grubu ilaç, 1'i (%0,7) aldesteron antagonisti grubu ilaç kullanmakta idi (Şekil 8).



Şekil 8: Hastaların antihipertansif ajan kullanımına göre dağılımı

Hastaların 158'i (%52,7) hayatları boyunca hiç sigara kullanmamış, 87'si (%29) bırakmış, 55'i (%18,3) aktif sigara içicisi idi.

Hastaların dinleme bulgularında 13'ünde (%4,3) ronküs, 12'sinde (%4) solunum seslerinde azalma, 8'inde (%2,7) rall, 6'sında (%2) solunum seslerinde kabalaşma, mevcut idi (Tablo 14).

Hastaların 275'inde (%91,7) toraks BT bulgusu var idi. BT bulgusu olan hastaların 77'sinde (%25,7) hafif, 129'unda (%43) orta, 69'unda (%23) ağır şiddetli Covid-19 pnömoni bulgusu mevcut idi (Tablo 14).

Hastaların 236'sında (%78,7) PCR testi pozitif, 43'ünde (%14,3) PCR testi negatif ve 21 hastada (%7) PCR testleri sistemde yok idi (veri giriş sistem hatası ve/veya laboratuvar ulaşımının aksaması gibi teknik nedenler ile) (Tablo 14).

Hastaların 166'i (%55,3) hastaneye yatmış idi. Hastaneye yatan hastaların 139'u (%46,3) covid servisine yatmış, 25'i (%8,3) covid yoğun bakım ünitesine yatmış, 2'si (%0,7) koroner yoğun bakım ünitesine yatmış idi. Hastaların ortalama yatış süresi $8,5 \pm 10,546$ gün idi.

Çalışmamıza alınan hastaların 14 günlük sağ kalımları incelendiğinde 262 (%87,3) hastanın yaşadığı, 38 (%12,7) hastanın ex olduğu saptandı. Hastaların Covid-19 süreçlerindeki genel mortalitelerine bakıldığında ise 238 (%79,3) hastanın kür ile iyileştiği, 62 (%20,7) hastanın ex olduğu saptanmıştır.

Tablo 14: Covid-19 hastalarında fizik muayene ve diğer bulgular

Fizik Muayene	n (%)
Ronküs	13 (4,3)
Solunum seslerinde azalma	12 (4)
Rall	8 (2,7)
Solunum seslerinde kabalaşma	6 (2)
Görüntüleme	n (%)
Toraks Tomografi bulgusu yok	25 (8,3)
Toraks Tomografi bulgusu hafif	77 (25,7)
Toraks Tomografi bulgusu orta	129 (43)
Toraks Tomografi bulgusu şiddetli	69 (%23)
PCR sonucu	n (%)
Pozitif olanlar	236 (78,7)
Acil servis sonlanımı	n (%)
Hastaneye yatanlar	166 (55,3)

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

4.1.2 Laboratuvar bulguları

Tablo 15: Covid-19 hastalarının laboratuvar bulguları

LABORATUVAR PARAMETRESİ	TÜM HASTALAR ORTANCA DEĞERLERİ (min-max) n:300
Beyaz Küre (10e3/uL)	6,555 (1,46-22,42)
Lenfosit sayısı (10e3/uL)	1,105 (0,24-4,58)
Lenfosit oranı (%)	19,939 ± 11,1802*
Nötrofil sayısı (10e3/uL)	4,625 (0,27-21,23)
Nötrofil oranı (%)	75,572 ± 12,8080*
Nötrofil/lenfosit oranı	4 (1-31)
Trombosit sayısı (10e3/uL)	189 (38-570)
Hematokrit (%)	40,093 ± 5,2745*
Glukoz (mg/dL)	122 (25-526)
Üre (mg/dL)	35 (11-236)
Kreatinin (mg/dL)	0,91 (0,34-8,37)
BUN (mg/dL)	16,35 (5,14-110,28)
AST (U/L)	37,5 (11-760)
ALT (IU/L)	27 (3-323)
LDH (U/L)	335,5 (130-1717)
Total bilirubin (mg/dL)	0,51 (0,09-3,61)
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,13 (0,01-1,85)
Sodyum (mmol/L)	135 (116-165)
Ferritin (µg/L)	223,15 (4,6-15000)
Procalcitonin (ng/mL)	0,1 (0,002-42,52)
CRP (mg/L)	67 (0-383)
Troponin I (n:251) (ng/mL)	8 (1-1924)
Troponin T (n:49) (ng/L)	9,97 (3,26-50,39)
PTz (sn)	13,3 (10,9-35,8)
aPTT (sn)	32,85 (22,6-83,3)
INR	1,02 (0,78-11,34)
Fibrinojen (mg/dL)	487,5 (45-952)
d-dimer (µgFEU/mL)	0,36 (0-7,99)
pH	7,41 (7,14-7,56)
pCO2 (mmHg)	41,251 ± 8,2077*
pO2 (mmHg)	29,1 (12-106)
SO2 (%)	53,0285 ± 23,70137*
Laktat (mmol/L)	1,6 (0,5-6,1)
HCO3 (%)	25,40 (12,3-33,70)
Baz açığı (mmol/L)	1 (-14,40-8,9)

*Ortalama değer± Standart sapma, ALT: Alanin aminotransferaz, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, AST: Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein, HCO3: Bikarbonat, INR: Uluslararası düzeltme oranı, LDH: Laktat dehidrojenaz, pCO2: Parsiyel karbondioksit basıncı, pH: hidrojen gücü, pO2: Parsiyel oksijen basıncı, PTZ: Protrombin zamanı, SO2: Oksijen saturasyonu

4.1.3 Skorlama sonuçları

Çalışmamıza alınan hastaların 62'si (%20,7) SIRS kriterlerini karşılamakta idi.

Çalışmamıza alınan hastaların 3'ünün (%1) SOFA skoru 0, 10'unun (%3,3) 1, 175'inin (58,3) 2, 68'inin (%22,7) 3, 22'sinin (%7,3) 4, 11'inin (%3,7) 5, 9'unun (%3) 6, 1'inin (%0,3) 7 ve 1'inin 8 olarak hesaplandı.

Çalışmamıza alınan hastaların 241'inin (%80,3) qSOFA skoru 0, 50'sinin (%16,7) 1, 8'inin (%2,7) 2, 1'inin (%0,3) 3 hesaplandı. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda 291 (%97) hastanın q SOFA skoru düşük riskli sınıf iken (0-1 puan), 9 (%7) hasta yüksek riskli sınıf olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza alınan hastaların 133'ünün (%44,3) CURB-65 skoru 0, 83'ünün (%27,7) 1, 73'ünün (%24,3) 2, 11'inin (%3,7) 3 puan olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre hastalarımızın 30 günlük mortalite oranı 216'sında (%70) %0,7-2,1 arası, 73'ünde %9,2 (%24,3) ve 11'inde (%3,7) %15-40 olduğu görüldü.

Çalışmamıza alınan hastaların COVID-GRAM skoru ortalaması $107,12 \pm 40,952$ puan COVID-GRAM mortalite yüzdesinin ortalaması ise $\%23,078 \pm 24,088$ olarak hesaplanmış idi. COVID-GRAM risk yüzdesine göre mortalite risk grubuna ayrıldıklarında hastaların 38'inin (%12,7) mortalite riski düşük, 203'ünün (%67,7) orta, 59'unun (%19,7) yüksek olarak bulundu.

Çalışmamıza alınan hastaların MuLBSTA skoru ortalaması $9 \pm 3,496$ hesaplanmış olup, MuLBSTA skorları ve mortalite yüzdeleri tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16: Covid-19 hastalarının MuLBSTA skorları ve mortalite yüzdeleri

MuLBSTA Skoru	90 Günlük Mortalite Oranı	Tüm Hastalar n:300	Tüm Hastalar (%)
0	0,47	7	2,3
2	0,87	3	1
3	1,18	8	2,7
4	1,60	1	0,3
5	2,17	41	13,7
6	2,92	3	1,0
7	3,93	33	11
8	5,27	26	8,7
9	7,03	65	21,7
10	9,33	11	3,7
11	12,27	32	10,7
12	15,99	13	4,3
13	20,56	29	9,7
14	26,03	6	2
15	32,36	17	5,7
16	39,42	1	0,3
17	46,95	4	1,3

MuLBSTA: Multilobar infiltrasyon, Lenfopeni, Bakteriyel koenfeksiyon, Sigara kullanımı, Hipertansiyon, Yaş skoru

Çalışmamıza alınan hastaların PSI skoru ortalaması $76,29 \pm 27,635$ puan olarak hesaplanmış olup risk sınıfları ve risk düzeyleri Tablo 17’de gösterildiği gibidir.

Tablo 17: Covid-19 hastalarının PSI skoru risk sınıfları ve risk düzeyleri

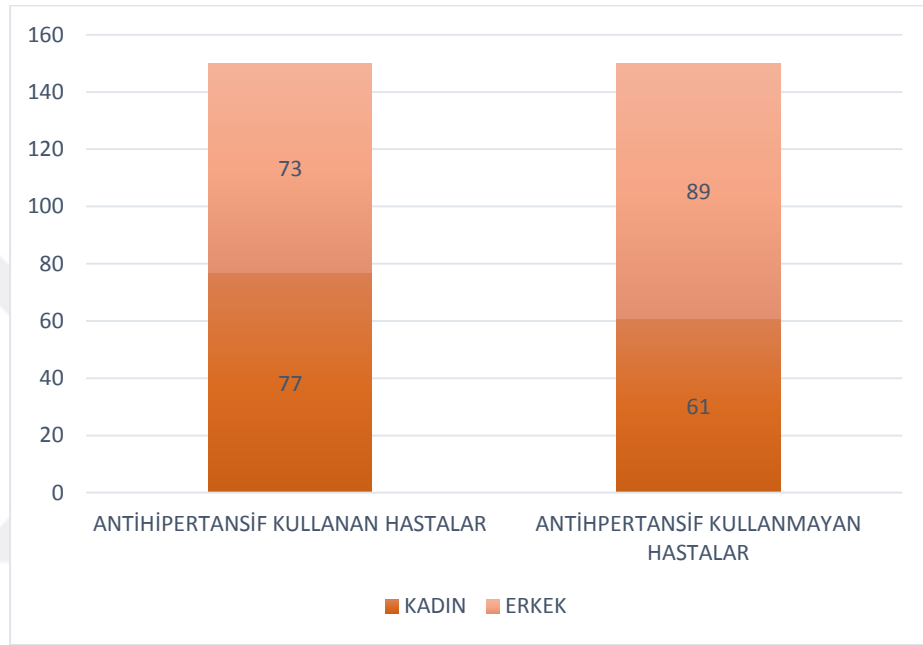
PSI Risk Sınıfı	Risk Düzeyi	Tüm Hastalar n: 300 (%)
Sınıf I	Düşük	1 (0,3)
Sınıf II		132 (44)
Sınıf III		89 (29,7)
Sınıf IV	Orta	66 (22)
Sınıf V	Yüksek	12 (4)

PSI: Pnömoni ciddiyet skoru

4.2 Antihipertansif kullanan ve kullanmayan hastaların değerlendirilmesi

4.2.1 Demografik özellikler

Çalışmaya alınan antihipertansif kullanan hastaların 77'si (%51,3) kadın, 73'ü (%48,7) erkekti. Çalışmaya alınan antihipertansif kullanmayan hastaların 61'i (%40,7) kadın, 89'u (%59,3) erkekti ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,064) (Şekil 9).



Şekil 9: Antihipertansif kullanan ve kullanmayan hasta gruplarının cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan antihipertansif kullanan hastaların yaş ortalaması $65,99 \pm 11,925$; kullanmayan hastaların $52,66 \pm 17,535$ olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p:0,000).

Çalışmaya alınan antihipertansif kullanan ve kullanmayan hastaların gelişik şikayetleri incelendiğinde boğaz ağrısı için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken (p:0,019); ateş, öksürük, nefes darlığı, miyalji, tat kaybı, koku kaybı, ishal ve hemoptizi şikayetleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmaya alınan antihipertansif kullanan ve kullanmayan hastaların semptomlarının başlangıcı ile hastaneye başvuru tarihi arasında geçen süreye bakıldığında antihipertansif kullanan hastaların ortalama başvuru süresi $3,11 \pm 2,36$,

kullanmayan hastaların $3,24 \pm 2,37$ olarak bulundu iki grup arasında hastaneye başvuru süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,643).

Çalışmaya alınan antihipertansif kullanan ve kullanmayan hastaların vital bulguları tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18: Antihipertansif kullanan ve kullanmayan hastaların vital bulgularının karşılaştırılması

VİTAL BULGULAR	ANTIİPERTANSİF KULLANIMI OLAN HASTALAR n:150 (IQR)	ANTIİPERTANSİF KULLANIMI OLMAYAN HASTALAR n:150 (IQR)	p DEĞERİ	z DEĞERİ
SKB (mmHg)	130 (116-141)	119 (110-127)	0,000	-5,606
DKB (mmHg)	75 (70-82,25)	71 (70-78)	0,002	-3,085
Nabız (atım/dk)	90,63 $\pm$ 18,325*	89,43 $\pm$ 17,774*	0,565	-0,576**
Solunum sayısı (n)	18 (16-20)	16 (16-18)	0,016	-2,402
SpO ₂ (%)	94 (90-96)	96 (90-98)	0,007	-2,677
Ateş (°)	36,7 (36,275-36,8)	36,7 (36,3-36,9)	0,243	-1169
OAB (mmHg)	93,166 (85,25-102,33)	87,833 (83,33-92,66)	0,000	-4,843

DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, SpO₂: Oksijen saturasyonu

*Ortalama $\pm$ SS: standart sapma

**t değeri

Çalışmaya alınan antihipertansif kullanan hastaların 96’sı (%64), kullanmayan hastaların 70’i (%47,6) hastaneye yatmış idi. Yapılan istatistiksel çalışmalara göre iki grup arasında hastaneye yatış açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p:0,003).

Hastaların 14 günlük mortaliteleri değerlendirildiğinde antihipertansif kullanan hastaların 21’i (%14) ve kullanmayan grubun 17’sinin (%11,3) öldüğü ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadığı görüldü (p:0,487). Covid-19’a bağlı genel mortalite değerlendirildiğinde ise antihipertansif kullanan hastaların 39’u (%26) ve kullanmayan grubun 23’ünün (%15,3) öldüğü ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandığı görüldü (p:0,023).

4.2.2 Laboratuvar bulguları

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde antihipertansif kullanımı olan hastalar ve kullanımı olmayan hastalar arasında lenfosit sayısı, lenfosit oranı, nötrofil oranı, hematokrit, glukoz, üre, kreatinin, BUN, direkt bilirubin, sodyum, procalsitonin, CRP, d-dimer, pCO₂, pO₂, SpO₂, bikarbonat ve baz açığı ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup p değerleri sırası ile 0,007; 0,006; 0,014; 0,000; 0,000; 0,000; 0,000; 0,000; 0,000; 0,036; 0,006; 0,011; 0,035; 0,007; 0,015; 0,012; 0,021; 0,006 ve 0,022'dir (Tablo 19).

Tablo 19: Çalışmaya alınan hasta gruplarının laboratuvar bulguları

LABORATUVAR PARAMETRESİ	ANTİHİPERTANSİF KULLANIMI OLAN HASTALAR ortanca (IQR)	ANTİHİPERTANSİF KULLANIMI OLMAYAN HASTALAR ortanca (IQR)	p değeri	z değeri
Beyaz Küre (10e3/uL)	6,705 (5,22-8,975)	6,32 (4,8-8,7425)	0,238	-1,181
Lenfosit sayısı (10e3/uL)	1,02 (0,7175-1,425)	1,19 (0,8775-1,5825)	0,007	-2,716
Lenfosit oranı (%)	18,166 ± 11,1938*	21,712 ± 10,9180	0,006	2,777**
Nötrofil sayısı (10e3/uL)	5,13 (3,55-7,49)	4,4 (3,1825-6,1325)	0,061	-1,877
Nötrofil oranı (%)	74,386 ± 12,99*	70,757 ± 12,4025	0,014	-2,474**
Nötrofil/lenfosit oranı	5 (3-9)	3,5 (2-6)		
Trombosit sayısı (10e3/uL)	191 (153,75-245,25)	187 (147,5-242,75)	0,394	-0,853
Hematokrit (%)	38,766 ± 5,3558*	41,419 ± 4,8580	0,000	4,494**
Glukoz (mg/dL)	134,5 (116-177,5)	113 (101-138)	0,000	-5,327
Üre (mg/dL)	43,5 (32-57)	29 (22-38)	0,000	-6,895
Kreatinin (mg/dL)	0,995 (0,79-1,2725)	0,84 (0,6875-1,085)	0,000	-3,634
BUN (mg/dL)	20,33 (15-26,64)	13,55 (10,28-17,76)	0,000	-6,901
AST (U/L)	37 (26-52)	37,5 (25-54,25)	0,771	-0,291
ALT (IU/L)	24,5 (17-39)	29 (18,75-46)	0,072	-1,800
LDH (U/L)	338,5 (257,5-446,25)	331 (243,75-462,5)	0,950	-0,063
Total bilirubin (mg/dL)	0,53 (0,3575-0,7425)	0,485 (0,3175-0,7225)	0,104	-1,624
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,14 (0,1-0,2)	0,12 (0,08-0,19)	0,036	-2,094
Sodyum (mmol/L)	134 (32-137)	136 (133-138)	0,006	-2,736
Ferritin (µg/L)	256,8 (119,4-498,92)	205,95 (75,02-517,77)	0,364	-0,908
Procalsitonin (ng/mL)	0,115 (0,06-0,26)	0,08 (0,05-0,21)	0,011	-2,558
CRP (mg/L)	80,305 (26,5-36,25)	50,71 (11,7725-126,5)	0,035	-2,109
PTz (sn)	13,4 (12,8-14,325)	13,2 (12,375-14,6)	0,104	-1,628
aPTT (sn)	32,85 (29,75-37,175)	32,95 (29,275-37,2)	0,696	-0,391
INR	1,03 (0,97-1,11)	1,01 (0,94-1,1125)	0,127	-1,524
Fibrinojen (mg/dL)	499 (420-604)	472 (398-572)	0,111	-1,594
d-dimer (µgFEU/L)	0,415 (0,2175-0,8575)	0,3 (0,1475-0,58)	0,007	-2,716
pH	7,415 (7,38-7,44)	7,4 (7,37-7,44)	0,256	-1,136
pCO2 (mmHg)	56,2223 ± 24,7286*	49,8347 ± 22,2538	0,015	2,443**
pO2 (mmHg)	31,75 (23,55-41,75)	27,05 (22,2-34,65)	0,012	-2,499
SO2 (%)	55,2 (34,7-78,575)	44,5 (33,8-67,275)	0,021	-2,315
Laktat (mmol/L)	1,7 (1,3-2,2)	1,6 (1,2-2,1)	0,205	-1,266
HCO3 (%)	24,9 (22,8-26,6)	25,7 (24,075-27,625)	0,006	-2,724
Baz açığı (mmol/L)	0,55 (-1,425-2,35)	1,15 (0-2,72)	0,022	-2,289

*Ortalama değer± Standart sapma

**t değeri

ALT: Alanin aminotransferaz, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, AST: Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein, HCO3: Bikarbonat, INR: Uluslararası düzeltme oranı, LDH: Laktat dehidrojenaz, pCO2: Parsiyel karbondioksit basıncı, pH: hidrojen gücü, pO2: Parsiyel oksijen basıncı, PTZ: Protrombin zamanı, SO2: Oksijen saturasyonu

Tüm hastalar için bakılan laboratuvar bulgularının 14 günlük mortalite ile ilişkisi incelendiğinde lenfosit sayısı, NLR, BUN, LDH, CRP, fibrinojen, d-dimer ve laktat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmış olup p değerleri sırası ile 0,019; 0,006; 0,002; 0,000; 0,000; 0,042; 0,19 ve 0,002; antihipertansif kullanan hastalar için bakılan NLR, LDH, CRP ve fibrinojen değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmış olup p değerleri sırası ile 0,042; 0,000; 0,000 ve 0,018; antihipertansif kullanmayan hastalar için bakılan lenfosit sayısı, BUN, LDH, CRP ve laktat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmış olup p değerleri sırası ile 0,044; 0,018; 0,007; 0,000 ve 0,001'dir (Tablo 20).

Tablo 20: Laboratuvar parametrelerinin 14 günlük mortalite ve hasta grupları ile olan ilişkisi

Laboratuvar Parametresi	Tüm Hastalar		Antihipertansif Kullanan Hastalar		Antihipertansif Kullananmayan Hastalar	
	Ortanca (IQR)	p değeri	Ortanca (IQR)	p değeri	Ortanca (IQR)	p değeri
Lenfosit sayısı	1,105 (0,80-1,53)	0,019			1,19 (0,72-1,43)	0,044
NLR	4 (2-8)	0,006	5 (3-9)	0,042		
BUN	16,35 (12,15-22,43)	0,002			13,55 (14,95-26,64)	0,018
LDH	335,5 (251,25-446,75)	0,000	338,5 (257,50-446,25)	0,000	331 (257,50-446,25)	0,007
CRP	67 (19,29-133,00)	0,000	80,36 (26,50-136,25)	0,000	50,71 (26,50-136,25)	0,000
Fibrinojen	487,5 (409-587)	0,042	499 (420-604)	0,018		
d-dimer	0,36 (0,20-0,67)	0,019				
Laktat	1,6 (1,2-2,2)	0,002			1,6 (1,3-2,2)	0,001

BUN: Kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrojenaz, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı

4.2.3 Skorlama sonuçları

Çalışmamıza alınan antihipertansif kullanan 32 (%21,3) hasta ve kullanmayan 30 (%20) hasta SIRS kriterlerini karşılamakta olup, SIRS kriterlerini karşılama sonucunda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı görüldü (p:0,776). SIRS kriterlerinin tüm hasta grubunda, antihipertansif kullanan hasta grubunda ve

kullanmayan hasta grubunda 14 günlük mortalite ile ilişkisinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, p değerleri sırası ile 0,000; 0,000 ve 0,001 bulundu.

Çalışmamıza alınan antihipertansif kullanan hastaların SOFA skoru ortancası 2 (min 0-max 8) ve kullanmayan hastaların 2 (min 1-max 7) olup SOFA skorları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görüldü (p:0,374) (Tablo 21).

Çalışmamıza alınan antihipertansif kullanan hastaların qSOFA skoru ortalaması $0,30 \pm 0,576$ ve kullanmayan hastaların $0,16 \pm 0,403$ olup qSOFA skorları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,015) (Tablo 21).

Çalışmamıza alınan antihipertansif kullanan hastaların CURB-65 skoru ortalaması $1,24 \pm 0,887$ ve kullanmayan hastaların $0,51 \pm 0,766$ olup CURB-65 skorları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,000) (Tablo 21).

Çalışmamıza alınan antihipertansif kullanan hastaların COVID-GRAM skorları değerlendirildiğinde ortalama değeri $124,15 \pm 33,807$, mortalite yüzdesi $31,35 \pm 24,3$, 105'inin (%70) mortalite riski orta, 45'inin (%30) yüksek ve kullanmayan hastaların $90,09 \pm 42,478$, mortalite yüzdesi $14,70 \pm 20,8$, 38'inin (%25,3) mortalite riski düşük, 98'inin (%65,3) orta, 14'ünün (%9,3) yüksek bulundu. İki grubun skorları (p:0,000), COVID-GRAM mortalite yüzdesine (p:0,000) ve risk düzeylerine (p:0,000) göre değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 21).

Antihipertansif kullanan hastaların MuLBSTA skorları değerlendirildiğinde ortalama değeri $10,63 \pm 2,81$ ve kullanmayan hastaların $7,36 \pm 3,52$ bulundu. İki grubun skorları değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,000) (Tablo 21).

Antihipertansif kullanan hastaların PSI skorları değerlendirildiğinde ortalama değeri $86,71 \pm 26,316$ ve kullanmayan hastaların $65,87 \pm 24,924$ bulundu. İki grubun skorları değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,000) (Tablo 21).

Tablo 21: Antihipertansif kullanan ve kullanmayan Covid-19 hastalarının ve skorlama sonuçlarının ilişkisi

SKORLAMA SİSTEMLERİ	ANTİHİPERTANSİF KULLANIMI OLAN HASTALAR ortalama $\pm$ SS	ANTİHİPERTANSİF KULLANIMI OLMAYAN HASTALAR ortalama $\pm$ SS	p değeri
SOFA	2 (min 0-max 8) *	2 (min 1-max 7) *	0,374
qSOFA	0,30 $\pm$ 0,576	0,16 $\pm$ 0,403	0,015
CURB-65	1,24 $\pm$ 0,887	0,51 $\pm$ 0,766	0,000
COVID-GRAM	124,15 $\pm$ 33,807	90,09 $\pm$ 42,478	0,000
MuLBSTA	10,63 $\pm$ 2,810	7,36 $\pm$ 3,520	0,000
PSI	86,71 $\pm$ 26,316	65,87 $\pm$ 24,924	0,000

*Ortanca değer

4.2.4 Antihipertansif gruplarına göre mortalite ve skor sonuçları karşılaştırması

Hastaların kullandığı antihipertansif grubu ilaç ile 14 günlük mortalite sonuçları incelenirken çalışmadaki tüm hastalar dahil edildiğinde sadece beta bloker grubu antihipertansif kullanan hasta grubunda kullanmayan grup ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,038). Hipertansiyon tanılı hasta subgrubu incelenirken (n:150) antihipertansif grupları arasında beta bloker kullananlar ve diğer grup ilaçları kullananlar arasında 14 günlük mortalite arasındaki ilişkide istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Hipertansiyon öyküsü olan Covid-19 pnömonisine sahip hastalar incelenirken 21 hastanın 14 gün içinde mortal seyrettiği tespit edilmiştir. Bu hastalardan 2'si ACEi kullanan hasta grubundan olup kullanmayan hastalar ile 14 günlük mortalitesi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (p:0,022). Bununla birlikte diğer antihipertansif gruplarından ilaç kullanan hastalarda Covid-19 nedeni genel mortal vakalar değerlendirildiğinde kullanmayan grupla ACEi kullanan grup arasında anlamlı bir fark saptanmadığı görüldü. RAASi kullanan hastalar bir arada ele alındığında bu grup antihipertansif kullanan hastalar ile diğer antihipertansif grubu ilaç kullanan hastalar karşılaştırıldığında 14 günlük mortalite ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanırken (p:0,031), diğer antihipertansif gruplarından ilaç kullanan hastalarda

Covid-19 nedenli genel mortal vakalar ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,071).

Skorlama sistemleri ve antihipertansif gruplarının ilişkisi incelendiğinde qSOFA skoru ile ACEi kullanan grup ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p:0,026) diğer gruplar ile qSOFA skoru arasında anlamlı bir fark bulunmadı; CURB-65 skoru ile loop diüretikleri (p:0,038) ve alfa bloker (p:0,010) kullanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken diğer gruplar ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı; COVID-GRAM skoru ile ACEi ve ARB kullanan hastalar tek grupta incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (p:0,044) diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı; MuLBSTA skoru ile ARB kullananlar (p:0,047), alfa bloker kullananlar (p:0,048) ACEi ve ARB kullananlar tek grupta değerlendirildiğinde bu grup ile (p:0,08) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken diğer gruplar ile arasında anlamlı bir fark saptanmadı; PSI skoru ile alfa bloker kullananlar (p:0,034) ACEi ve ARB kullananlar tek grupta değerlendirildiğinde bu grup ile (p:0,03) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken diğer gruplar ile arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

4.3. Korelasyon analizleri

Çalışmamızda elde edilen veriler karşılaştırıldığında vital bulgulardan sistolik kan basıncı ile CURB-65 skoru (p:0,004, ρ :0,166), COVID-GRAM skoru (p:0,000, ρ :0,202), MuLBSTA skoru (p:0,000, ρ :0,208) ve PSI/PORT skoru (p:0,005, ρ :0,162) arasında düşük düzeyde; diyastolik kan basıncı ile COVID-GRAM skoru (p:0,042, ρ :0,118) ve MuLBSTA skoru (p:0,008, ρ :0,153) arasında düşük düzeyde; nabız ile SOFA skoru (p:0,001, r :0,183), qSOFA (p:0,000, r :0,315), COVID-GRAM skoru (p:0,000, r :0,255) ve MuLBSTA skoru (p:0,001, r :0,184) arasında düşük düzeyde korelasyon saptanmıştır; solunum sayısı ile COVID-GRAM skoru arasında orta düzeyde (p:0,000, ρ :0,519), MuLBSTA skoru arasında düşük düzeyde (p:0,000, ρ :0,284); ateş ile qSOFA skoru (p:0,000, ρ :0,214) ve CURB-65 (p:0,044, ρ :0,117) skoru arasında düşük düzeyde korelasyon saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22: Vital bulgular ile skorum sistemleri arasındaki korelasyon düzeyleri

KORELASYON	SKB		DKB		Nabız*		SS		Ateş	
	P	ρ	P	ρ	P	r	P	ρ	P	ρ
SOFA					0,001	0,183				
qSOFA					0,000	0,315			0,000	0,214
CURB-65	0,004	0,166							0,044	0,117
COVID-GRAM	0,000	0,202	0,042	0,118	0,000	0,255	0,000	0,519		
MuLBSTA	0,000	0,208	0,008	0,153	0,001	0,184	0,000	0,284		
PSI/PORT	0,005	0,162								

*Pearson korelasyon ile hesaplanmıştır

Çalışmamızdaki hastaların laboratuvar bulgularından elde edilen veriler karşılaştırıldığında lenfosit sayısı ile SOFA skoru (p:0,008, ρ :-0,153), qSOFA skoru (p:0,003, ρ :-0,170) ve CURB-65 skoru (p:0,000, ρ :-0,271) arasında düşük düzeyde ve negatif yönde; NLR ile SOFA skoru (p:0,026, ρ :0,128), qSOFA skoru (p:0,000, ρ :0,265), CURB-65 skoru (p:0,000, ρ :0,335) ve PSI/PORT skoru (p:0,000, ρ :0,319) arasında düşük düzeyde, MuLBSTA skoru (p:0,000, ρ :0,540) ile orta düzeyde; BUN ile qSOFA skoru (p:0,000, ρ :0,265) arasında düşük, COVID-GRAM skoru (p:0,000, ρ :0,528) ve MuLBSTA skoru (p:0,000, ρ :0,499) arasında orta düzeyde; LDH ile SOFA skoru (p:0,000, ρ :0,204), qSOFA skoru (p:0,000, ρ :0,281), CURB-65 skoru (p:0,001, ρ :0,183), COVID-GRAM skoru (p:0,000, ρ :0,553), MuLBSTA skoru (p:0,000, ρ :0,283) ve PSI/PORT skoru (p:0,000, ρ :0,203) arasında düşük düzeyde, ferritin ile SOFA skoru (p:0,000, ρ :0,286), qSOFA skoru (p:0,000, ρ :0,269), CURB-65 skoru (p:0,000, ρ :0,221), COVID-GRAM skoru (p:0,000, ρ :0,441), MuLBSTA skoru (p:0,000, ρ :0,335) ve PSI/PORT skoru (p:0,000, ρ :0,240) arasında düşük düzeyde; procalsitonin ile SOFA skoru (p:0,000, ρ :0,285), qSOFA skoru (p:0,000, ρ :0,279), CURB-65 skoru (p:0,000, ρ :0,379), COVID-GRAM skoru (p:0,000, ρ :0,484), MuLBSTA skoru (p:0,000, ρ :0,414) ve PSI/PORT skoru (p:0,000, ρ :0,388) arasında düşük düzeyde; CRP ile SOFA skoru (p:0,000, ρ :0,165), qSOFA skoru (p:0,000, ρ :0,296), CURB-65 skoru (p:0,000, ρ :0,336) arasında düşük düzeyde, COVID-GRAM skoru (p:0,000, ρ :0,641) arasında orta düzeyde, MuLBSTA skoru (p:0,000, ρ :0,444) ve PSI/PORT skoru (p:0,000, ρ :0,343) arasında düşük düzeyde; laktat ile CURB-65 skoru (p:0,003, ρ :0,171), COVID-GRAM skoru (p:0,000, ρ :0,314), MuLBSTA skoru (p:0,000, ρ :0,191) ve PSI/PORT skoru (p:0,000, ρ :0,263) arasında düşük düzeyde korelasyon saptanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23: Laboratuvar bulguları ile skarlama sistemleri arasındaki korelasyon düzeyleri

	SOFA		qSOFA		CURB-65		COVID-GRAM		MuLBSTA		PSI/PORT	
	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ
Lenfosit sayısı	0,008	-0,153	0,003	-0,170	0,000	-0,271						
NLR	0,026	0,128	0,000	0,265	0,000	0,335			0,000	0,540		
BUN			0,000	0,265			0,000	0,528	0,000	0,499		
LDH	0,000	0,204	0,000	0,281	0,001	0,183	0,000	0,553	0,000	0,283	0,000	0,203
Ferritin	0,000	0,286	0,000	0,269	0,000	0,221	0,000	0,441	0,000	0,335	0,000	0,240
Procalcitonin	0,000	0,285	0,000	0,279	0,000	0,379	0,000	0,484	0,000	0,414	0,000	0,388
CRP	0,000	0,165	0,000	0,296	0,000	0,336	0,000	0,641	0,000	0,444	0,000	0,343
Laktat					0,003	0,171	0,000	0,191	0,000	0,191	0,000	0,263

BUN: Kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat dehidrojenaz, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, pH: hidrojen gücü

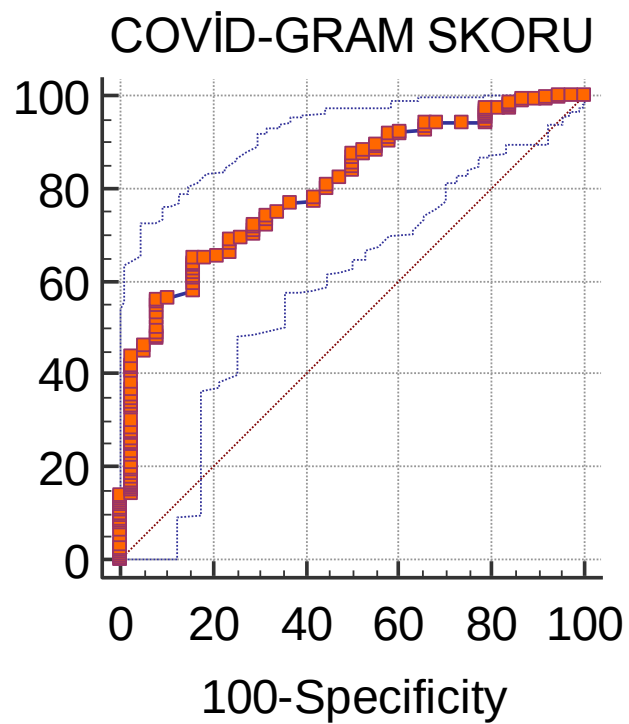
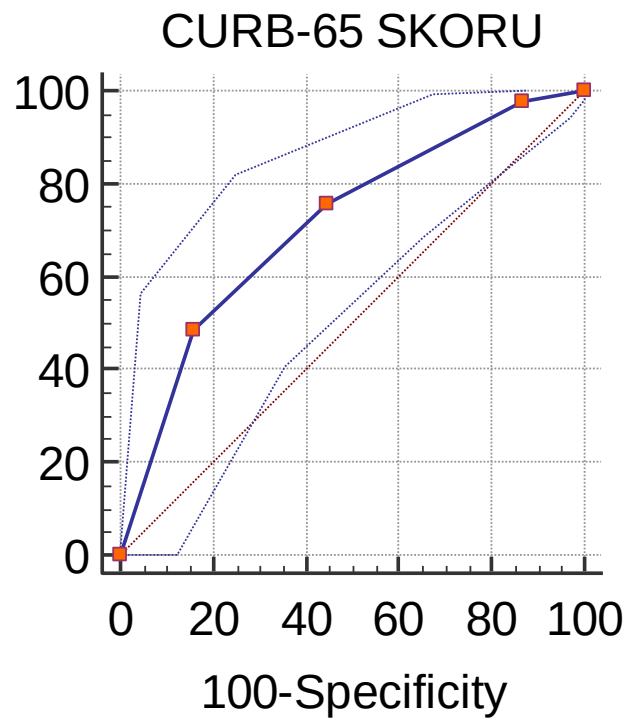
4.4 ROC analizleri

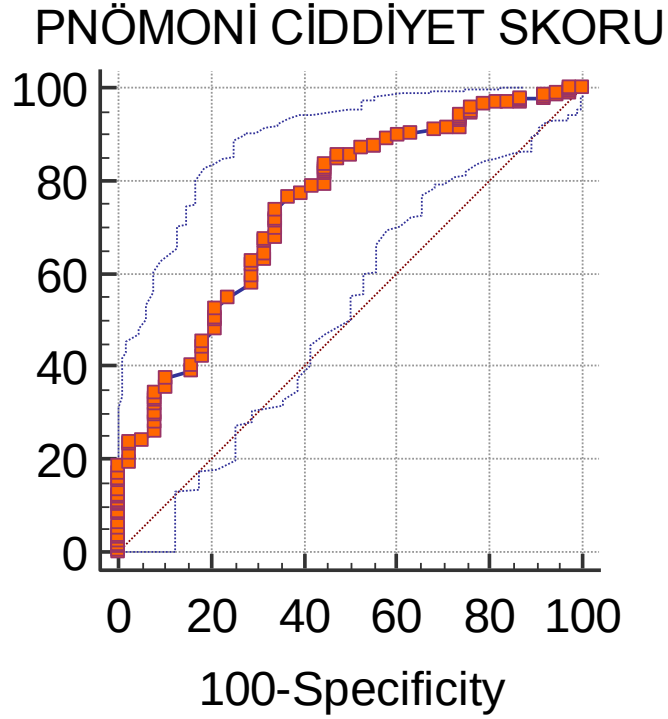
4.4.1 14 günlük mortalite ile skorların ROC analizi

14 günlük mortalite ile çalışmamızdaki tüm hastaların skarlama sistemlerini karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz sonuçlar Tablo 24'te verilmiştir (Tablo 24). Çalışmamız için en anlamlı ROC eğrisi altında kalan alan (AUROC)'a sahip skarlama sistemlerinin ROC eğrisi Şekil 11'de verilmiştir (Şekil 10).

Tablo 24: Çalışmamıza dahil edilen hastaların 14 günlük mortaliteyi ön görmede ROC analizi sonuçları

SKORLAMA SİSTEMİ	AUROC	%95 GÜVEN ARALIĞI	Sensitivite %	Spesifite %	Cut-off	p Değeri
SOFA	0,638	0,533-0,743	88,55	36,84	3	0,006
qSOFA	0,680	0,577-0,782	84,73	50	>0	0,000
CURB-65	0,714	0,628-0,801	48,47	84,21	>0	0,000
COVID-GRAM	0,800	0,732-0,867	65,27	84,21	116	0,000
MuLBSTA	0,659	0,568-0,750	43,89	81,58	8	0,000
PSI	0,744	0,614-0,800	76,72	63,16	88	0,000



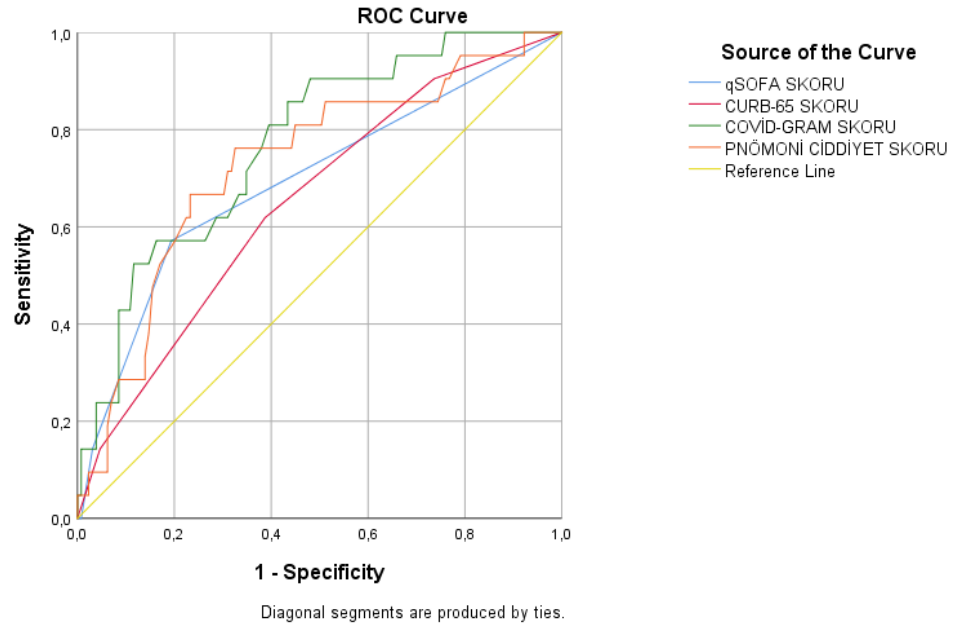


Şekil 10: Çalışmamızda yer alan CURB-65, COVID-GRAM ve PSI skorlarının 14 günlük mortalite ile ilişkili ROC eğrileri

14 günlük mortalite ile antihipertansif ilaç kullanımı olan hastaların skorlama sistemlerini karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz sonuçlar Tablo 24’te ROC grafisi Şekil 11’de verilmiştir (Tablo 25) (Şekil 11).

Tablo 25: Çalışmamıza dahil edilen antihipertansif ilaç kullanımı olan hastaların 14 günlük mortaliteyi ön görmede skorların ROC analizi sonuçları

SKORLAMA SİSTEMİ	AUROC	%95 GÜVEN ARALIĞI	Cut-off değeri	Sensitivite %	Spesifite %	p Değeri
qSOFA	0,693	0,560-0,827	>0	80,62	57,14	0,005
CURB-65	0,650	0,526-0,774	≥1	61,24	61,90	0,028
COVID-GRAM	0,770	0,668-0,872	≥122	51,94	90,48	0,000
PSI	0,728	0,571-0,816	≥88	67,44	76,19	0,004



Şekil 11: Çalışmamıza dahil edilen antihipertansif ilaç kullanımı olan hastaların 14 günlük mortaliteyi ön görmede skorların ROC grafisi

Yaşa bağlı 14 günlük mortalite riski değerlendirildiğinde AUROC 0,699 olarak hesaplanmış olup %95 güven aralığı (GA) 0,644-0,750 olarak hesaplanmış olup ≥ 67 yaş için sensitivitesi %73,8 spesifitesi %60,53 bulunmuştur.

4.5. Regresyon analizleri

Çalışmamızda 14 günlük mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerden yaştan çok değişkenli lojistik regresyonu backward metodu ile incelendiğinde yıl üzerinden sayısal değerinin Odds Ratio (OR) (0,95) oranı GA (%95 CI 0,92-0,98) değerleri hastalık ciddiyetinin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu. Çalışmamızda 14 günlük mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerden NLR'nin çok değişkenli lojistik regresyonu backward metodu ile incelendiğinde NLR değerinin OR (1,15) oranı GA (%95 GA 1,02-1,30) değerleri hastalık ciddiyetinin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu. Çalışmamızda 14 günlük mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerden LDH'nin çok değişkenli lojistik regresyonu backward metodu ile incelendiğinde LDH değerinin OR (1,00) oranı GA (%95 GA 0,99-1,00) değerleri hastalık

ciddiyetinin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu. Çalışmamızda 14 günlük mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerden CRP'nin çok değişkenli lojistik regresyonu backward metodu ile incelendiğinde CRP değerinin OR (0,99) oranı GA (%95 GA 0,99-1,00) değerleri hastalık ciddiyetinin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu. Çalışmamızda 14 günlük mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerden qSOFA skorunun çok değişkenli lojistik regresyonu backward metodu ile incelendiğinde qSOFA skorunun OR (0,40) oranı GA (%95 GA 0,21-0,78) değerleri hastalık ciddiyetinin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu. Çalışmamızda 14 günlük mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerden COVID-GRAM skorunun çok değişkenli lojistik regresyonu backward metodu ile incelendiğinde COVID-GRAM skorunun OR (0,98) oranı GA (%95 GA 0,97-1,00) değerleri hastalık ciddiyetinin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu (Tablo 26).

Tablo 26: Çalışmamızın 14 günlük mortaliteyi belirlemede çok değişkenli lojistik regresyon analizi

		p	OR	%95 GA	
Enter metot	Yaş	0,008	0,93	0,18	2,36
	LDH	0,002	1,00	0,99	1,00
	CRP	0,041	0,99	0,98	1,00
	qSOFA	0,030	0,33	0,12	0,90
Backward metot	Yaş	0,002	0,95	0,92	0,98
	NLR	0,020	1,15	1,02	1,30
	LDH	0,002	1,00	0,99	1,00
	CRP	0,009	0,99	0,99	1,00
	qSOFA	0,007	0,40	0,21	0,78
	COVID-GRAM	0,045	0,98	0,97	1,00

CRP: C-reaktif protein, GA: Güven aralığı, LDH: Laktat dehidrogenaz, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, OR: Odds ratio, qSOFA: Quick sequential organ failure assesement

Çalışmamızda antihipertansif kullanan hasta grubunda 14 günlük mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerden RAASi ilaç grubu kullanımı çok değişkenli lojistik regresyonu backward metodu ile incelendiğinde OR (12,29) (%95 GA 1,84-81,90) olarak hesaplanmış olup hastalık ciddiyetinin bağımsız bir belirleyicisi olarak bulundu.

Çalışmamızda antihipertansif kullanan hasta grubunda 14 günlük mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerden LDH'nin çok değişkenli lojistik regresyonu backward metodu ile incelendiğinde LDH değerinin OR (0,99) oranı GA (%95 GA 0,99-1,00) değerleri hastalık ciddiyetinin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu. Çalışmamızda antihipertansif kullanan hasta grubunda 14 günlük mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerden CRP'nin çok değişkenli lojistik regresyonu backward metodu ile incelendiğinde CRP değerinin OR (0,99) oranı GA (%95 CI 0,98-1,00) değerleri hastalık ciddiyetinin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu. Çalışmamızda antihipertansif kullanan hasta grubunda 14 günlük mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan parametrelerden CURB-65 skoru çok değişkenli lojistik regresyonu backward metodu ile incelendiğinde CURB-65 skorunun OR (0,30) oranı GA (%95 GA 0,12-0,77) değerleri hastalık ciddiyetinin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu (Tablo 27).

Tablo 27: Çalışmamızın antihipertansif kullanan hasta grubunda 14 günlük mortaliteyi belirlemede çok değişkenli lojistik regresyon analizi

		p	OR	%95 GA	
Enter metot	RAASi kullanımı	0,049	17,04	1,01	287,31
	LDH	0,042	0,99	0,98	1,40
Backward metot	RAASi kullanımı	0,009	12,29	1,84	81,90
	LDH	0,014	0,99	0,99	1,00
	CRP	0,010	0,99	0,98	1,00
	CURB-65	0,013	0,30	0,12	0,77

CI: Confidence interval, CRP: C-reaktif protein, CURB-65: Confusion urea respiratory rate blood pressure-65, LDH: Laktat dehidrogenaz, RAASi: Renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri OR: Odds ratio, organ failure assesement

5.TARTIŞMA

Covid-19 virüsü 2019 yılı aralık ayından itibaren tüm dünyaya hızlıca yayılmış ve tüm dünyada pandemi olarak ilan edilmiştir [27]. Pandemi sırasında komorbiditesi olan hastaların, Covid-19 hastalığının sonuçları nedeniyle hastaneye yatırılma veya ölme riskinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu çeşitli kaynaklarda bildirilmiştir [3]. Ayrıca, Covid-19 virüsünün hücreye giriş mekanizmasının ACE2'yi içerdiği gösterildiğinden ACEi ve ARB ilaçları ile enfeksiyon riskinin artabileceği öne sürülmüştür [51]. Bezabih ve arkadaşlarının RAASi ve diğer antihipertansifleri karşılaştırdığı bir meta analizde RAASi'nin Covid-19'un ölüm riskini veya ciddiyetini artırmadığını, farklı sınıf antihipertansif ilaçlar arasındaki klinik sonuçlardaki farklılıkların antihipertansif ilaçların reçete edildiği altta yatan komorbiditelerden kaynaklanmasına bağlı olabileceğini belirtmiştir [52]. Çalışmamızda ACEi ve ARB için ayrı ayrı incelendiğinde 14 günlük mortalite ile aralarında bir ilişki saptanmazken RAASi grubu ilaçlar olarak subgrup analizi yapıldığında mortalite ile ilişkisi olduğu saptanmasının da bu görüşü desteklemekte olduğunu ve istatistiksel farkın ek komorbiditelerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Köktürk ve arkadaşlarının ülkemizde Covid-19 enfeksiyonlu hastalarla yaptığı çok merkezli 1500 kişilik bir çalışmada hastaların %57'si erkek ve hastaların yaş ortalaması $51,89 \pm 17,65$ olduğu tespit edildi [5]. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde ise hastaların %31,5'unun erkek olduğu ve yaş ortalamasının 61,3 olduğu görüldü [53]. Çalışmamıza alınan hastaların %54'ünün erkek, yaş ortalamasının ise $59,33 \pm 16,391$ olarak bulunarak literatürdeki çalışmalarla çalışma popülasyonumuzun uyum sağladığı düşünüldü.

Du ve arkadaşlarının HT ve Covid-19 ilişkili meta analizi incelendiğinde değerlendirilen çalışmalardaki HT hastalarının yaş ortalaması 40 ile 69 arasında değiştiği, örneklem büyüklüğü 27 ile 89756 arasında olduğu ve erkeklerin oranı %45 ile %85 arasında değişmekte olduğu görüldü [54]. Çalışmamızdaki verilere göre antihipertansif kullanan hastaların %48,7'sinin erkek olması ve yaş ortalamalarının $65,99 \pm 11,925$ olarak tespit edilmesi literatür verileri de göz önünde

bulundurulduğunda HT'un daha çok orta ve ileri yaş grubunu etkileyen bir kronik hastalık grubu olduğunu düşündürdü.

Dong ve arkadaşlarının 18 çalışmanın ve 4505 hastanın dahil edildiği meta analizinde hipertansif hastalarda Covid-19 enfeksiyonunun ciddiyeti hipertansif olmayan vakalardan daha yüksek (%37,58'e karşı %19,73) olup çalışmamızda da antihipertansif kullanan hastaların %64'ünün, kullanmayan hastaların %47,6'sinin hastaneye yattığı görüldü [55]. Bulgular HT'un klinik olarak ağır seyretme açısından HT'si olmayan popülasyona kıyasla riskli bir komorbidite olduğu düşündürmektedir.

Covid-19'a bağlı vaka ölüm oranlarının dünya üzerinde tahmini olarak %4,3 ile %11,0 arasında olduğu düşünülmektedir [56]. Köktürk ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı çok merkezli bir çalışmada hastaların genel mortalitesi %4,5, Az ve arkadaşlarının acil servise başvuran hastalarda yaptıkları bir çalışmada %4,3 olduğu görülmüştür [5], [57]. Estella ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 14 günlük ölüm oranı: 81/422 (%19,2); 28 gün mortalitesi: 121/422 (%28,7); 6 haftalık mortalite 152/422 (%36,5) olarak saptanmış olduğu, Wu ve arkadaşlarının meta-analizinde ise COVID-19 hastalarının karma verilerinin hastane içi mortalitesi, retrospektif ve prospektif çalışmalarda sırasıyla %13,6 ve %18 olarak bulunmuş olduğu görülmektedir [58], [59]. Hastane içi mortalite süresine göre 30 günden kısa olan çalışmalarda mortalite oranı %17,3 olduğu görülmüştür [58]. Çalışmamızda ise bu oranlar, hastaların 14 günlük mortalitelerine göre %12,7, genel mortalitesine göre %20,7 olarak görülmüştür. Ülkemizdeki yataklı sağlık kuruluşu mevzuatında 'Kamu ve özel tüm sağlık tesisleri ve kuruluşları kendilerine başvuran veya ambulans ve sevkle getirilen tüm acil vakaları sağlık güvencesi ve ödeme gücü olup olmadığına bakmaksızın kabul etmek, 112 acil ambulansları tarafından getirilecek vakalar için komuta kontrol merkezi talimatlarına göre acil servislerini hazırlamak, ilk değerlendirme ve gerekli tıbbi müdahaleyi yapmak ve stabilizasyonu sağlamakla yükümlüdür.' maddesi gereğince tüm hastaların acil servis başvuru, takip ve tedavisi hastaların aciliyetine bakılmaksızın ücretsiz olarak yapılmaktadır ve poliklinik muayeneleri için randevu sistemi kullanılmaktadır. Bu durumun varlığı da pandemi süresince tüm bireylerin, hastalık semptomu varlığı olup olmaksızın, acil servise başvurusuna neden olmuştur [60]. Ayrıca hastanemiz 3.basamak sağlık kuruluşu olması nedeni ile araştırma görevlisi, uzman ve hoca düzeyinde bakım sağlaması ve

pandemi başında ilk pandemi hastanelerinden biri olması ile halk tarafından İstanbul ilinde sık tercih edilen bir hastanedir. Literatüre bakıldığında dünya verilerinden mortalite oranımızın daha düşük değere sahip olmasının nedeninin, bu hastaların içerisinde hastalığı hafif ya da asemptomatik geçiren hastaların ülkemizde sağlık hizmetine daha rahat ve ücretsiz ulaşabilmesinden ötürü tetkik edilip vaka havuzuna dahil oluşu ve hastane popülasyonumuzun diğer basamak sağlık kuruluşlarından fazla olmasının olduğu düşünülmektedir.

Dong ve arkadaşları HT tanısı olan hastalarda yaptığı bir metaanalizde HT hastalarının ölüm oranını %17,72 olarak bulmuştur [55]. Çalışmamızda HT hastaları kendi içerisinde değerlendirildiğinde 14 günlük mortalite oranı %14, genel mortalite oranı %26 bulunmuş olup; literatür ve çalışma bulgularımız ışığında HT hastalığına sahip bireylerin mortalite açısından sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek risk teşkil ettikleri için klinik olarak yakın takip ihtiyacının öngörülmesi ve tedavisine dikkat edilerek değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı Covid-19 Erişkin Hasta Tedavi Kılavuzunda ferritin ($>500\text{ng/ml}$), lenfosit ($<800/\mu\text{l}$), d-dimer ($>1000\text{ ng/m}$) ve CRP ($>10 \times$ Normal değerin üst sınırı) değerlerinin hastaların yatış kararının verilmesinde ve tedavinin belirlenmesinde kullanılması önerilmektedir [39]. Xie ve arkadaşları yaptığı bir meta analizde hastalarda lenfosit sayısının düşüklüğünün, LDH yüksekliğinin, CRP yüksekliğinin ve d-dimer yüksekliğinin kritik hastalarda hastalığın şiddetini göstermede risk faktörü olduğunu göstermiştir [61]. Liu Y. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NLR'nin yatarak takip edilen hastalarda hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir ayrıca NLR değerinin yüksek olmasının kritik hastalığı tahmin etmede de etkili olduğunu tespit etmişlerdir [62]. Cheng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mortal seyreden ve taburcu olan hastalar arasında BUN değerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu ($p<0,0001$) ve kötü prognozlu hastalar için BUN değerinin bağımsız bir risk olduğu gösterilmiştir [63]. Wu ve arkadaşlarının çalışmasında LDH seviyesinin radyolojik ilerlemenin ve iyileşmenin göstergesi olduğu ve klinik düzelmenin takibinde kullanılabileceği gösterilmiştir [64]. Laboratuvar bulguları ile 14 günlük mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde tüm hastalar için mortal seyreden vakalarda lenfosit sayısında düşüklük, NLR, BUN, LDH, CRP, fibrinojen, d-dimer

ve laktat değerlerinde yükseklik saptanmış olup; NLR, CRP ve LDH'nin Covid-19 enfeksiyonunda 14 günlük mortaliteyi ön görmede tek başına bağımsız öngörücü olduğu bulunmuş ve klinik pratikte klinisyen için hospitalizasyon kararı vermede ön planda kullanılabilecek laboratuvar parametreleri olduğu düşünülmektedir. Antihipertansif kullanan hastalarda 14 gün içinde mortal seyreden vakalarda ise çalışmamızda bu parametrelerden NLR, LDH ve CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmış olup hipertansiyon hastalarında yüksekliklerinin klinik olarak klinisyenlere daha çok yol gösterici olabileceği düşünülmekle birlikte bu hastalarda LDH ve CRP'nin tek başına bağımsız öngörücü olduğu ve klinik pratikte yüksek seyreden hastalarda mortalite açısından değerli olabileceği düşünülmüştür. Hastanemiz 3.basamak sağlık hizmeti veren bir hastane olmasından ötürü Covid-19 için çalışma dizaynımızda bulunan her türlü görüntüleme ve laboratuvar tetkiki imkanına sahip bir hastanedir. Bununla birlikte NLR'nin mortalite için bağımsız bir ön görücü olması hemogramın ucuz, 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşlarında da çalışılabilir bir test olmasından ötürü alt basamak sağlık kuruluşu doktorlarının Covid-19 şüphesi ile değerlendirdiği hastalarda hastaların daha ileri merkezlere sevk edilmesi açısından önem arz edebileceği ve bu sağlık kuruluşlarında asemptomatik ya da klinik olarak stabil görülen hastaların mortalitesini ön görmede kullanılabileceği düşünülmüştür. Öte yandan skorumda CRP'nin yer almaması ancak çalışmamızda mortalite için bağımsız ön görücü olarak bulunmasından ötürü düşük skora sahip hastaların yatış kararında klinisyenlere tek başına yol gösterebilecek olduğu düşünülmekle birlikte tek başına kullanılabirliği açısından daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Holten ve arkadaşlarının 175 hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %55'inin SIRS kriterlerini karşıladığı görülmüştür [65]. Bu oran çalışmamıza alınan hastalarda %20,7'dir. Holten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik olarak ciddi seyreden ve ciddi seyretemeyen hasta grupları için SIRS skoru arasında anlamlı fark olduğu görülürken, Myrstad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iki grup arasında SIRS skoru açısından anlamlı fark saptanmadığı görülmektedir [65], [66]. Çalışmamızda ve literatürde verilerin çeşitliliği, birbirinden farklı ve geniş olması SIRS kriterlerini karşılayan hastaların mortal seyrettiği çalışmamız verilerinde de gösterilmiş olsa da genel servislerde yatan hastaların neredeyse %50'sinin yatış sırasında en az bir kez

SIRS geliştirmiştir olduğu gerçeği göz önünde bulundurulduğunda, SIRS kriterlerinin diskriminant geçerliliğinin zayıf olduğunu ve sepsisi saptamada tek başına etkisiz olduğu düşündürmektedir [56].

Luigi ve arkadaşları 28 günlük mortaliteyi öngörmeye başvuru sırasında hesaplanan yüksek SOFA skoru değeri nin mortalite riskini artırdığını, Gao ve arkadaşları ise yaptığı bir çalışmada SOFA skorunun 3'ten büyük hesaplandığı kritik hastalarda 28 günlük ve 60 günlük mortalite riskinin arttığını ve SOFA skorunun 3'ten az hesaplandığı hastalarda hastanede sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir [67], [68]. Çalışmamıza alınan hastalarda SOFA skorunun 14 günlük mortaliteyi ve ciddi seyirli olan hasta ve olmayan hastaları ayırt etmede anlamlı olduğu saptandı. Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mortaliteyi öngörmeye SOFA skorunun 3 ve daha yüksek değeri lerinde sensitivite ve spesifite değeri sırasıyla %90,00 ve %83,18 olarak bulunmuş olup, çalışmamızda 14 günlük mortaliteyi göstermede SOFA skoru için 3 ve 3'ten büyük değeri ler için sensitivite, spesifite değeri sırasıyla %88,55 ve %36,84 saptanmış olup düşük SOFA skorunun 14 günlük mortaliteyi saptamada hasta olanları atlama riskinin yüksek olduğu gözönüne alınarak güvenilir bir skor olmadığı görölmüşür ancak yatış gerektiren hastalarda yüksek saptanmasının klinik olarak destekleyici olduğu düşünölmüşür [69].

Suresh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mortaliteyi ön görmede qSOFA ≥ 2 için sensitivitesi %36 ve spesifitesi %89,6 olarak, Lazar Neto ve arkadaşlarının ≥ 2 için sensitivitesi %34 ve spesifitesi %86 olarak, Liu ve arkadaşlarının ≥ 1 için sensitivitesi %70 ve spesifitesi %80,37 olarak bulunmuş olup çalışmamızda 14 günlük mortaliteyi ön görmede >0 qSOFA değeri için skorun sensitivitesi %84,73 ve spesifitesi %50 olarak saptanmıştır [69] –[71]. Çalışmamıza alınan hastalarda qSOFA skorunun 14 günlük mortaliteyi ön görmede anlamlı olduğu ve tek başına bağımsız bir öngörücü olarak kullanılabileceği gösterilmiş olup antihipertansif kullanan hastaların mortalitesini göstermede istatistik olarak anlamlı bulunmasından ötürü klinik pratikte antihipertansif kullanan hastalar için kullanılmasının uygunluğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, sadece üç klinik değışkene dayanan ve dolayısıyla geniş çapta uygulanabilir olan daha basit bir araç olan qSOFA skoru tek başına antihipertansif kullanan hastalar için bağımsız bir

öngörücü olmayıp diğer skorlama sistemleriyle desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

CURB-65 toplum kaynaklı pnömonisi (TKP) olan hastalarda 30 gün için mortalite riskini ön görmek için oluşturulmuş ve doğrulanmıştır, böylelikle sağlık çalışanlarına hastaların hospitalizasyonuna karar vermede yardımcı olmuştur. Literatüre bakıldığında Bradley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Covid-19 hastaları için düşük CURB-65 skorunun taburculuk için yol gösterici olmadığını fakat yüksek CURB-65 skorlarının kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [72]. Ülkemizde yayınlanan çalışmalara bakıldığında Az ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CURB-65'in klinik olarak genel mortaliteyi göstermede kullanılabileceği ve Satıcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ≥ 2 puan için sensitivitesi %73, spesifitesi %86 olarak bildirilmiştir [57], [73]. Dünya literatürüne bakıldığında ise Lazar Neto ve arkadaşlarının çalışmasında 30 günlük mortaliteyi göstermede ≥ 2 puan için sensitivite %84 spesifite %53 olarak bulunmuştur [71]. Çalışmamızın 14 günlük mortaliteyi ön görmede hesaplanan CURB-65 skoru >0 için sensitivite %48,47 spesifite %84,21 olarak bulunmuştur ve antihipertansif kullanan hastalarda 14 günlük mortaliteyi göstermede ≥ 1 değeri için sensitivitesi %61,24, spesifitesi %61,90 olarak bulunmuş olup bağımsız bir ön görücü olarak klinik pratikte kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda antihipertansif kullanan hastalar için subgrup analizlerinde CURB-65 skoru loop diüretiklerini kullanan hastalar dışında herhangi bir grupta istatistiksel olarak mortaliteyi göstermede anlamlı saptanmamıştır. Bu durum antihipertansif kullanan hasta grubunun yaş ortalamasının kullanmayan gruba kıyasla daha fazla olmasına ve skorlama sisteminin diğer parametrelerine klinik olarak komorbiditelerinden ötürü daha yatkın olmasına bağlandı, loop diüretikleri için hasta sayımızın düşük olması, loop diüretiklerinin sekonder antihipertansif ajan grubunda yer alması nedeni ile tek başına kullanımının nadir olması ve loop diüretiği kullanan hastaların ek komorbiditelerinin oluşunun skor için anlamlılık yaratabileceği düşünüldü. Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bilateral Covid-19'a bağlı TKP'li birçok hastada, başvuru anında düşük risk şiddeti değerlendirmesine rağmen ilk 48-72 saatte yoğun bakıma kabule yol açan bir klinik bozulma gözlemlenmiş olup CURB-65'in Covid-19 hastalarında hastalığın şiddetinde büyük öneme sahip olan hastanın komorbiditelerini içermemesi ve Covid-

19'un bakteriyel kökenli TKP'ye göre farklı klinik özelliklere sahip olması nedeni ile yatış ve mortaliteyi öngörme açısından değerli olabilecek bir skor iken düşük olmasının taburculuk için yeterli olmadığı düşünülmektedir [74].

COVID-GRAM skoru pandemi sürecinde hastaneye yatırılan COVID-19 ile enfekte hastalar arasında kritik hastalık gelişimini tahmin etmek için klinik risk puanı ve web tabanlı bir risk hesaplayıcısı olarak geliştirilmiş olup klinik pratikte kullanılmaktadır [75]. Ronda ve arkadaşlarının çalışmasında 30 günlük mortaliteyi ön görmede COVID-GRAM skorunun $>147,5$ değeri için sensitivite ve spesifitesi ise sırayla %88,46 ve %73,08 olarak, Armiñanzas ve arkadaşlarının çalışmasında 30 günlük mortaliteyi ön görmede sensitivite ve spesifitesi sırayla %77 ve %85 olarak bulunmuştur [76], [77]. Çalışmamızda 14 günlük mortaliteyi ön görmede COVID-GRAM skorunun ≥ 116 saptandığı hastalarda sensitivitesi %65,27, spesifitesi %84,21 bulunmuş olup; COVID-GRAM skorunun Covid-19 için 14 günlük mortaliteyi ön görmede bağımsız bir öngörücü olarak en yüksek değere sahip skor olarak bulunmuştur ve acil servis pratiğinde hastaların erken zamanda mortalitesini ön görmede ve hastaların yatırılarak tedavi edilmesi gerektiği kararının verilmesinde çalışmamızdaki diğer skorlama sistemlerine kıyasla klinisyen için en uygun skor olduğu düşünülmektedir.

MuLBSTA skoru için orijinal çalışmada cut off değeri 12 olarak belirlenmiş olup mortalite riskini göstermede sensitivitesi %78 spesifitesi %78 olarak hesaplanmıştır [48]. Çalışmamızda 14 günlük mortaliteyi öngörmede MuLBSTA skorunun 8 ve daha yüksek değerlerde sensitivitesi %43,89 ve spesifitesi %81,58 olarak bulunmuş olup düşük skorlarda hastaların taburculuğu için klinik pratikte yararlı olabileceği düşünülmektedir. Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında mortaliteyi ön görmede MuLBSTA skoru için anlamlı fark saptanmış olmasına rağmen ortalama skorlarına bakıldığında aralarındaki fark 3,27 puan olup bu farkın çoğunluğunu MuLBSTA skorunun hipertansiyon parametresi (+2p) içerdiğinden ötürü oluşabileceği ve antihipertansif kullanımı olan hastalarda mortaliteyi ön görmede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığından klinik kullanımının Covid-19 pnömonisi için yararlı olmadığı düşünülmektedir. Skorlama sistemi özelinde incelendiğinde Mannu ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada toplum kökenli pnömonide multilobar tutulumun daha yüksek mortalite riski ile ilişkili

olduğunu öne sürmektedir, ancak Xie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Covid-19 için multilobar infiltrasyon görünümü %82,20 bulunmuş olup çalışma verilerimiz de göz önünde bulundurulduğunda MuLBSTA skoru için en yüksek puanı karşılayan multilobar infiltrasyon varlığı kliniğinden bağımsız çoğu Covid-19 hastası için pozitif olup skor için +5 puan sağlamakta ve hafif seyirli hastanın da skorunu yükseltmesinden ve skorun diğer parametreleri olan düşük lenfosit sayısı, sigara içme öyküsü, yüksek tansiyon ve ileri yaşın tümü bu popülasyonda diğer yazarlar tarafından tanımlanan mortalite için bağımsız risk faktörlerinin olması ve ağır seyirli Covid-19 enfeksiyonunun ayırıcı laboratuvar değerlerini içermemesinden ötürü MuLBSTA skorunun mortalite riskini Covid-19 için orijinal çalışmasının verisi kadar efektif göstermediği kanaatindeyiz [74], [78], [79].

PSI skoru temel olarak TKP için hospitalizasyonu ön görmede oluşturulmuş bir skor olsa da Kim ve arkadaşları tarafından viral pnömonilerde de etkinliği kanıtlanmıştır [80]. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında PSI skorunun Covid-19 enfeksiyonu için mortaliteyi öngörmede bulunan AUROC değerlerinin 0,790 ile 0,874 arasında değiştiği görülmüştür [71], [73], [74], [77], [81]. Sabaz ve arkadaşlarının Covid-19 enfeksiyonu hastaları ile yaptığı bir çalışmada da PSI skoru mortaliteyi ön görmede anlamlı bulunmuştur [82]. Çalışmamızda 14 günlük mortaliteyi öngörmede PSI skorunun 88 ve üstü değerleri için sensitivitesi %76,72 spesifitesi %63,16 bulunmuş olup antihipertansif ilaç kullanan hastaların mortalitesini öngörmede klinik olarak kullanılmasının uygun olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte skorumun demografik bilgiler, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarını içeren 20 farklı parametreden oluşması ve acil servis şartlarında hesaplanmasının uzun zaman alabileceğinden ilk başvuru anında uygulanmasında zorluk yaratabileceği düşünülse de hospitalizasyon kararı vermede klinisyenlere yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. Antihipertansif kullanımı olan hastalarda subgroup analizlerine bakıldığında RAASi kullanan hasta grubunda 14 günlük mortaliteyi göstermede PSI skoru daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı çıkmasından ötürü bu ilaç grubunu kullanan hastaların ciddiyetini belirlemede bu skorun hasta bazında özellikle tercih edilerek klinik açıdan kullanılabileceği düşünülmüştür. Alfa bloker sınıfı ilaç kullanan hipertansiyon hastalarında PSI skor daha yüksek bulunmuş olup bu nedenin a-bloker sınıfı ilaçların

ileri yaş hastalarda hipertansiyondan ziyade benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılması ve subgrup popülasyonunun az sayıda olmasından ötürü istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da klinik olarak bir anlamı olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda çalışmamızın acil tıp kliniğinde yapılmış olması ve semptomlar ile hastaneye başvuru arasında geçen sürenin ortalaması $3,18 \pm 2,364$ gün olması nedeni ile hastaların Covid-19 enfeksiyonunun başlangıç evresinde olmasından ötürü klinik ve laboratuvar olarak daha stabil hastalar olmasının skorların vital bulgulara ve laboratuvar değerlerine göre oluşturulmasından ötürü düşük skorlama sonuçlarının elde edildiği düşünülmektedir. Bununla birlikte acil serviste kaydedilen skorların yatırılan hastaların takibinde skorların periyodik olarak hesaplanmasıyla takip edilmesinin hastaların servis taburculuğu kararında yararlanılabileceği düşünülmektedir. Erken başvuru da olsa yüksek qSOFA, CURB-65 ve COVID-GRAM skorlarının mortaliteyi ön görmede acil serviste de yararlanılabilecek skorlama sistemleri olduğunu çalışmamız göstermiş olup qSOFA skorunun herhangi bir laboratuvar değeri içermemesinden ötürü acil serviste hastaların karşılanmasında ilk planda mortalite riskini değerlendirmede kullanılabileceği düşünülmüştür.

6.KISITLILIKLAR

Çalışmamız hastanemizin acil tıp kliniğinde yapılan tek merkezli bir çalışmadır. Çalışmanın bir ilde tek bir hastanede yürütülmesi çalışmanın genellenebilirliğini azaltmaktadır. Poliklinikler ülkemizde merkezi randevu sistemi ile çalıştığı için hastaların çoğu acil servislerden ilk muayenesini gerçekleştirmektedir ve hastaların ilk değerlendirilmesi sonrası en geç 24 saatte ilgili kliniğe yatırılması veya hastanın taburculuğu ile muayenenin sonuçlandırılması işleyişi ile çoğu hastanın klinik açıdan periyodik değerlendirilmesi veya ileri zamanlı kontrol muayenesi acil servislerde yapılamamaktadır. Çalışmamız devam ederken ülkemizde 01.12.2020 günü başlayan ülke genelinde sokağa çıkma kısıtlaması getirilmiş olup bu kısıtlama 2.3.2021 tarihinde kontrollü normalleşme sürecine kadar devam etmiştir. Bu durumun da çalışmamızda esas olarak değerlendirdiğimiz hasta grubunun ileri yaşta ortaya çıkan bir komorbiditeye sahip olmasından ötürü vaka sayılarında dünya literatürü ile farklılık yaratma durumunu artırdığı düşünülmektedir.

7.SONUÇLAR

Acil servise başvuran Covid-19 enfeksiyonu saptanan antihpertansif kullanan hastalarda SIRS, qSOFA, CURB-65, COVID-GRAM ve PSI skorları hastalığın ciddiyetini ve mortaliteyi belirlemede ve hospitalizasyon kararında kullanılması önerilir. CURB-65 skoru tek başına mortaliteyi saptamada antihpertansif kullanan hastalar için klinik pratikte öncelikli olarak değerlendirilmelidir ve diğer skorlama sistemleri ile desteklenmelidir.

Antihpertansif kullanan Covid-19 hastalarında LDH ve CRP değerleri mortaliteyi saptamada ve hastaların takibinde kullanılabilir.

Antihpertansif ilaç kullanan Covid-19 hasta grubunun mortal seyretme açısından riski göz önünde bulundurularak bu hasta grubu monitörlü alanlarda ve sıkı takip edilerek yönetilmelidir.

Ayrıca RAASi kullanımının Covid-19 hastalarında 14 günlük mortalite ile ilişkisinin yüksek bulunması nedeni ile bu grup hastalarda klinik açıdan daha dikkatli olunması akılda tutulmalıdır.

8.KAYNAKLAR

- [1] S. Wan *et al.*, “CT Manifestations and Clinical Characteristics of 1115 Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-analysis,” *Academic Radiology*, vol. 27, no. 7, p. 910, Jul. 2020, doi: 10.1016/J.ACRA.2020.04.033.
- [2] Y.-H. Xu *et al.*, “Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2,” *The Journal of Infection*, vol. 80, no. 4, p. 394, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.JINF.2020.02.017.
- [3] G. Bilgiler, V. E. Tani, B. Danışma, and K. Çalışması, “COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU).”
- [4] C. Ye *et al.*, “Impact of comorbidities on patients with COVID-19: A large retrospective study in Zhejiang, China,” *Journal of Medical Virology*, vol. 92, no. 11, pp. 2821–2829, Nov. 2020, doi: 10.1002/JMV.26183.
- [5] N. Kokturk *et al.*, “The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients,” *Respiratory Medicine*, vol. 183, p. 106433, Jul. 2021, doi: 10.1016/J.RMED.2021.106433.
- [6] “Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu.” <https://tkd.org.tr/kilavuz/k03.htm> (accessed Aug. 02, 2021).
- [7] C. Armstrong, “JNC8 Guidelines for the Management of Hypertension in Adults,” *American Family Physician*, vol. 90, no. 7, pp. 503–504, Oct. 2014, Accessed: Aug. 02, 2021. [Online]. Available: www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician503
- [8] C. Gao *et al.*, “Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study,” *European Heart Journal*, vol. 41, no. 22, p. 2058, Jun. 2020, doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA433.
- [9] “What is High Blood Pressure? | American Heart Association.” <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/the-facts-about-high-blood-pressure/what-is-high-blood-pressure> (accessed May 26, 2021).
- [10] R. G. Victor, “Arterial Hypertension.” Chapter 70, Goldman-Cecil Medicine, 2019
- [11] B. Williams *et al.*, “2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension,” *European Heart Journal*, vol. 39, no. 33. Oxford University Press, pp. 3021–3104, Sep. 01, 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- [12] Arıcı Mustafa *et al.*, “Türk hipertansiyon uzlaşısı raporu Turkish hypertension consensus report,” *Türk Kardiyol Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol*, vol. 43, no. 4, pp. 402–409, 2015, doi: 10.5543/tkda.2015.16243.
- [13] P. K. Whelton *et al.*, “2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 71, no. 19, pp. e127–e248, May 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
- [14] A. Adler *et al.*, “Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood

- pressure: an individual participant-level data meta-analysis,” *The Lancet*, vol. 397, no. 10285, pp. 1625–1636, May 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00590-0.
- [15] C. Thomopoulos, G. Parati, and A. Zanchetti, “Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: Overview and meta-analyses of randomized trials,” *Journal of Hypertension*, vol. 35, no. 11. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 2150–2160, Nov. 01, 2017. doi: 10.1097/HJH.0000000000001547.
 - [16] C. Thomopouloa, G. Paratib, and A. Zanchettic, “Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs-overview and meta-analyses,” *Journal of Hypertension*, vol. 33, no. 7. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1321–1341, 2015. doi: 10.1097/HJH.0000000000000614.
 - [17] A. Parasher, “COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment,” *Postgraduate Medical Journal*, 2020, doi: 10.1136/postgradmedj-2020.
 - [18] J. Tamargo, J. Segura, and L. M. Ruilope, “Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: Thiazide and thiazide-like diuretics,” *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 15, no. 4. pp. 527–547, Mar. 2014. doi: 10.1517/14656566.2014.879118.
 - [19] “Overview of the renin-angiotensin system - UpToDate.” https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-renin-angiotensin-system?search=renin%20anjiyotensin%20aldosteron%20sistemi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed May 30, 2021).
 - [20] “Renin-angiotensin system inhibition in the treatment of hypertension - UpToDate.” https://www.uptodate.com/contents/renin-angiotensin-system-inhibition-in-the-treatment-of-hypertension?search=ace%20inhibit%C3%B6rleri&topicRef=3816&source=see_link (accessed May 31, 2021).
 - [21] “Preterm Labor and Birth- ClinicalKey.” <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323608701000368?scrollTo=%23hl0002027> (accessed May 31, 2021).
 - [22] “Calcium channel blocker - Wikipedia.” https://en.wikipedia.org/wiki/Calcium_channel_blocker#cite_note-Felizola-5 (accessed May 31, 2021).
 - [23] F. Gorre and H. Vandekerckhove, “Beta-blockers: focus on mechanism of action Which beta-blocker, when and why?,” *Acta Cardiologica*, vol. 65, no. 5, pp. 565–570, Oct. 2010, doi: 10.1080/ac.65.5.2056244.
 - [24] B. Mutlu, “Kardiyovasküler Hastalıklarda Vazodilatatör Beta Blokerler Vasodilatator Beta Blockers in Cardiovascular Disease.”
 - [25] “Loop diuretics: Dosing and major side effects - UpToDate.” https://www.uptodate.com/contents/loop-diuretics-dosing-and-major-side-effects?search=loop%20diuretics&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (accessed May 31, 2021).
 - [26] “Coronavirus - Wikipedia.” <https://en.wikipedia.org/wiki/Coronavirus> (accessed May 31, 2021).

- [27] “Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 - Wikipedia.” https://en.wikipedia.org/wiki/Severe_acute_respiratory_syndrome_coronavirus_2 (accessed Jun. 01, 2021).
- [28] C. Bulut and Y. Kato, “Epidemiology of covid-19,” *Turkish Journal of Medical Sciences*, vol. 50, no. SI-1. Türkiye Klinikleri, pp. 563–570, 2020. doi: 10.3906/sag-2004-172.
- [29] “COVID Live Update: 198,878,345 Cases and 4,238,503 Deaths from the Coronavirus - Worldometer.” <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed Aug. 01, 2021).
- [30] “Türkiye’de COVID-19 pandemisi - Vikipedi.” https://tr.wikipedia.org/wiki/T%C3%BCrkiye%27de_COVID-19_pandemisi (accessed May 31, 2021).
- [31] “Güncel Genel Covid-19 Tablosu Türkiye,” 2021. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html> (accessed Aug. 01, 2021).
- [32] A. E. Gorbalenya *et al.*, “The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2,” *Nature Microbiology*, doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- [33] W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng, S. J. Peacock, H. C. Prescott, and W. Joost Wiersinga, “Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A review,” *JAMA*, vol. 324, no. 8, pp. 782–793, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- [34] C. Elias, A. Sekri, P. Leblanc, M. Cucherat, and P. Vanhems, “The incubation period of COVID-19: A meta-analysis,” *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 104, pp. 708–710, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.069.
- [35] T. Ganyani *et al.*, “Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020,” *Eurosurveillance*, vol. 25, no. 17, p. 2000257, Apr. 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000257.
- [36] L. Gavotte *et al.*, “Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation,” *Frontiers in Public Health* | www.frontiersin.org, vol. 1, p. 582932, 2021, doi: 10.3389/fpubh.2020.582932.
- [37] M. Mair *et al.*, “A Meta-Analysis of 67 Studies with Presenting Symptoms and Laboratory Tests of COVID-19 Patients,” 2020, doi: 10.1002/lary.29207.
- [38] L. Manoharan Id *et al.*, “Evaluating clinical characteristics studies produced early in the Covid-19 pandemic: A systematic review,” 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0251250.
- [39] Bilimsel Kurulu Çalışması, “Erişkin Hasta Tedavisi.” <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf> (accessed Jun. 21, 2021).
- [40] M. M. Levy *et al.*, “2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference,” in *Critical Care Medicine*, Apr. 2003, vol. 31, no. 4, pp. 1250–1256. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- [41] J.-L. Vincent *et al.*, “The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure,” Springer-Verlag, 1996.
- [42] “qSOFA (Quick SOFA) Score for Sepsis - MDCalc.” <https://www.mdcalc.com/qsofa-quick-sofa-score-sepsis#evidence> (accessed Jun. 12, 2021).

- [43] C. W. Seymour *et al.*, “Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3),” 2016, doi: 10.1001/jama.2016.0288.
- [44] W. S. Lim *et al.*, “Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study,” *Thorax*, vol. 58, pp. 377–382, 2003, doi: 10.1136/thorax.58.5.377.
- [45] “Bacterial Pneumonia Clinical Presentation: History, Physical Examination, Risk Stratification.” <https://emedicine.medscape.com/article/300157-clinical#b4> (accessed Jun. 12, 2021).
- [46] W. Liang *et al.*, “Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19,” *JAMA Internal Medicine*, vol. 180, no. 8, pp. 1081–1089, Aug. 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.
- [47] “COVID-GRAM Critical Illness Risk Score - MDCalc.” <https://www.mdcalc.com/covid-gram-critical-illness-risk-score#evidence> (accessed Jun. 13, 2021).
- [48] D. Ong *et al.*, “Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score,” *Front. Microbiol.*, vol. 10, p. 2752, 2019, doi: 10.3389/fmicb.2019.02752.
- [49] “PSI/PORT Score: Pneumonia Severity Index for CAP - MDCalc.” <https://www.mdcalc.com/psi-port-score-pneumonia-severity-index-cap#evidence> (accessed Jun. 13, 2021).
- [50] F. MJ *et al.*, “A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia,” *The New England journal of medicine*, vol. 336, no. 4, p. 834, 1997, doi: 10.1056/NEJM199701233360402.
- [51] L. Semenzato *et al.*, “Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients,” *Hypertension*, pp. 833–842, 2021, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314.
- [52] Y. M. Bezabih, A. Bezabih, E. Alamneh, G. M. Peterson, and W. Bezabhe, “Comparison of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors with other antihypertensives in association with coronavirus disease-19 clinical outcomes,” *BMC Infectious Diseases*, 2021, doi: 10.1186/s12879-021-06088-6.
- [53] F. Zhou *et al.*, “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,” *The Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062, Mar. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [54] Y. Du, N. Zhou, W. Zha, and Y. Lv, “Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: A meta-analysis,” *SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES*, 2020, doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.009.
- [55] C. Dong *et al.*, “Epidemiology and Infection Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis,” 2020, doi: 10.1017/S095026882000117X.
- [56] Jong Geol Jang, Jian Hur, Kyung Soo Hong, Wonhwa Lee, and June Hong Ahn, “Prognostic Accuracy of the SIRS, qSOFA, and NEWS for Early Detection of Clinical Deterioration in SARS-CoV-2 Infected Patients,”

- Infectious Diseases, Microbiology & Parasitology*, 2020, doi: 10.3346/jkms.2020.35.e234.
- [57] A. Az, O. Sogut, T. Akdemir, H. Ergenc, Y. Dogan, and M. Cakirca, "Impacts of Demographic and Clinical Characteristics on Disease Severity and Mortality in Patients with Confirmed COVID-19," 2021, doi: 10.2147/IJGM.S317350.
 - [58] Y. Wu *et al.*, "Patients during the early outbreak of COVID-19: a systematic review and meta-analysis," *Ann Palliat Med*, vol. 10, no. 5, 2021, doi: 10.21037/apm-20-2557.
 - [59] Estella *et al.*, "Predictive factors of six-week mortality in critically ill patients with SARS-CoV-2: A multicenter prospective study," *Medicina Intensiva*, 2021, doi: 10.1016/j.medin.2021.02.013.
 - [60] "Mevzuat Bilgi Sistemi."
<https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=13494&MevzuatTur=9&MevzuatTertip=5> (accessed Aug. 02, 2021).
 - [61] J. Xie *et al.*, "Clinical characteristics, laboratory abnormalities and ct findings of covid-19 patients and risk factors of severe disease: A systematic review and meta-analysis," *Annals of Palliative Medicine*, vol. 10, no. 2, pp. 1928–1949, 2021, doi: 10.21037/apm-20-1863.
 - [62] Y. Liu *et al.*, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19," *The Journal of Infection*, vol. 81, no. 1, p. e6, Jul. 2020, doi: 10.1016/J.JINF.2020.04.002.
 - [63] A. Cheng *et al.*, "Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients," *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 56, no. 3, p. 106110, Sep. 2020, doi: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2020.106110.
 - [64] M. Wu *et al.*, "Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia," *Respiratory Research* 2020 21:1, vol. 21, no. 1, pp. 1–6, Jul. 2020, doi: 10.1186/S12931-020-01427-8.
 - [65] A. R. Holten, K. G. Nore, C. E. V. W. K. Tveiten, T. M. Olasveengen, and K. Tonby, "Predicting severe COVID-19 in the Emergency Department," *Resuscitation plus*, vol. 4, p. 100042, Dec. 2020, doi: 10.1016/J.RESPLU.2020.100042.
 - [66] M. Myrstad *et al.*, "National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19-a prospective cohort study," 2020, doi: 10.1186/s13049-020-00764-3.
 - [67] M. Luigi *et al.*, "Prediction of 28-day mortality in critically ill patients with COVID-19: Development and internal validation of a clinical prediction model," 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0254550.
 - [68] J. Gao *et al.*, "Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective case-control study," 2021, doi: 10.1186/s12879-021-06300-7.
 - [69] S. Liu, N. Yao, Y. Qiu, and C. He, "Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease," 2020, doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.019.
 - [70] S. Suresh *et al.*, "Predictors of mortality and the need of mechanical ventilation in confirmed COVID-19 patients presenting to the emergency

- department in North India,” *Journal of Family Medicine and Primary Care*, vol. 10, no. 1, p. 542, 2021, doi: 10.4103/JFMPC.JFMPC_1775_20.
- [71] F. Lazar Neto *et al.*, “Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study,” *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 27, p. 1037, Jul. 2021, doi: 10.1016/J.CMI.2021.03.002.
 - [72] D. G. Wootton, P. Bradley, F. Frost, and K. Tharmaratnam, “Utility of established prognostic scores in COVID-19 hospital admissions: multicentre prospective evaluation of CURB-65, NEWS2 and qSOFA NW Collaborative Organisation for Respiratory Research,” *BMJ Open Res*, vol. 7, p. 729, 2020, doi: 10.1136/bmjresp-2020-000729.
 - [73] C. Satıcı *et al.*, “Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19,” *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 98, pp. 84–89, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.038.
 - [74] Marta María García Clemente *et al.*, “Assessment of risk scores in Covid-19,” 2020, doi: 10.1111/ijcp.13705.
 - [75] W. Liang *et al.*, “Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19,” 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.
 - [76] C. Armiñanzas *et al.*, “Usefulness of the COVID-GRAM and CURB-65 scores for predicting severity in patients with COVID-19,” *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 108, pp. 282–288, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.048.
 - [77] V. E. Ronda *et al.*, “Application of validated severity scores for pneumonia caused by SARS-CoV-2,” 2021, doi: 10.1016/j.medcli.2021.01.002.
 - [78] J. Xie *et al.*, “Clinical characteristics, laboratory abnormalities and ct findings of covid-19 patients and risk factors of severe disease: A systematic review and meta-analysis,” *Annals of Palliative Medicine*, vol. 10, no. 2, pp. 1928–1949, 2021, doi: 10.21037/apm-20-1863.
 - [79] G. S. Mannu, Y. K. Loke, J. P. Curtain, K. N. Pelpola, and P. K. Myint, “Prognosis of multi-lobar pneumonia in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis,” *European Journal of Internal Medicine*, vol. 24, no. 8, pp. 857–863, Dec. 2013, doi: 10.1016/J.EJIM.2013.05.001.
 - [80] M. A. Kim, J. S. Park, C. W. Lee, and W.-I. Choiid, “Pneumonia severity index in viral community acquired pneumonia in adults,” 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0210102.
 - [81] A. Artero *et al.*, “Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study,” *J Gen Intern Med*, vol. 36, no. 5, pp. 1338–1383, 2021, doi: 10.1007/s11606-021-06626-7.
 - [82] M. S. Sabaz and S. Aşar, “Association of Charlson Comorbidity and Pneumonia Severity Indices with Mortality in Patients with Coronavirus Disease-2019 in the Intensive Care Unit,” *Turkish Journal of Intensive Care*, vol. 19, no. 1, pp. 33–41, Mar. 2021, doi: 10.4274/tybd.galenos.2021.87587.