



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

COVID-19 PNÖMONİSİ İLE YATAN HASTALARDA
HİPOKALEMİNİN MORTALİTE İLE
İLİŞKİSİ

Dr. Elif Sultan ÖZTÜRK
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Aralık, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

COVID-19 PNÖMONİSİ İLE YATAN HASTALARDA
HİPOKALEMİNİN MORTALİTE İLE
İLİŞKİSİ

Dr. Elif Sultan ÖZTÜRK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Miraç VURAL KESKİNLER

İSTANBUL
Aralık, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Elif Sultan ÖZTÜRK'ün hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “COVID-19 PNÖMONİSİ İLE YATAN HASTALARDA HİPOKALEMİNİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Miraç Vural KESKİNLER

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet SARGIN

.....

Prof. Dr. Zuhale Aydan SAĞLAM

.....

Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU

.....

Tez Savunma Tarihi: 10/12/2021

Yazar Bildirimi

“COVID-19 PNÖMONİSİ İLE YATAN HASTALARDA HİPOKALEMİNİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Elif Sultan ÖZTÜRK

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık, 2021

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Elif Sultan ÖZTÜRK



Teşekkür

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve beceri kazanmamda emeği geçen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet Sargın ve Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu'ya;

Tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen kıymetli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Miraç Vural Keskinler'e;

Asistanlık süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum ve bu sürecin daha keyifli geçmesini sağlayan Dr. Neslihan Özcan'a, Dr. Esmâ Ağcakaya'ya, Dr. Büşra Kılıç'a, Dr. Elif Büşra Yıldırım'a ve değerli asistan arkadaşlarıma;

Uzmanlık aşaması dahil hayatımın her zorlu sürecinde yanımda olan en büyük destekçim aileme;

Eğitim sürecimde emeği geçen tüm uzmanlara, hemşire arkadaşlarıma ve hastane personeline;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif Sultan ÖZTÜRK

elifsozturk@gmail.com

Özet

COVID-19 PNÖMONİSİ İLE YATAN HASTALARDA HIPOKALEMİNİN MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, COVID-19 pnömonisi tanısıyla hastanemizde yatarak takip edilen hastalarda hipokaleminin mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya COVID-19 pnömonisi tanısıyla hastanemizde yatarak takip ve tedavi edilen 18 yaş üzeri 300 hasta dahil edilmiştir. Çalışma popülasyonunda yer alan hastaların demografik özellikleri, semptomları, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, hastane yatış süreleri, yatış süresince bakılan kan potasyum seviyeleri kaydedilmiştir. Yatış süresinin 1-5. günlerinde bakılan en az 5 potasyum değerinden 3 tanesi <3.5 mmol/L olan hastalar hipokalemik kabul edilmiştir. Hipokaleminin COVID-19 mortalitesi açısından risk faktörü olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada yer alan 300 hastanın (150 erkek, 150 kadın; ortalama yaş $59,54 \pm 15,70$) 57'sinde (%19) hipokalemi saptandı. Hipokalemi olan hastaların yaş ortalamaları, olmayanlara kıyasla daha yüksek idi ($p=0,012$). Cinsiyet ile hipokalemi gelişimi açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,185$). Hastaların ek hastalıkları incelendiğinde DM ($p=0,999$), HT ($p=0,193$) ve KVH ($p=0,781$) varlığı ile hipokalemi arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Hipokalemi olan hastaların daha yüksek oranda diüretik kullandığı gözlemlendi ($p=0,035$). Hipokalemi olan ve olmayan hastalarda kortikosteroid, ACE-İ, ARB, insülin, beta-2 agonist, beta bloker, antipsikotik ilaçlar ve digoksin kullanımı istatistiksel açıdan benzer idi ($p>0,05$). Kusma/ishal semptomları görülen hastalar ile hipokalemi varlığı arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,236$). Ancak kusma/ishal varlığının hipokalemi gelişim riskini arttırdığı görüldü ($p=0,034$). Hipomagnezemisi bulunan hastalar, bulunmayanlar ile kıyaslandığında hipokalemi açısından anlamlı fark görülmedi ($0,271$). Mortalite durumuna bakıldığında; hipokalemi olan hastaların ölüm oranlarının olmayanlara göre daha fazla olduğu görüldü ($0,003$). Hastane yatış süreleri ise hipokalemi olanlarda

anlamli olarak daha uzun idi ($p<0,001$). Hipokalemi varliğının mortaliteyi 4,79 kat ($p=0,003$), yatış gün sayısında bir birimlik artışın mortaliteyi 1,14 kat ($p<0,001$) artırdığı tespit edildi.

Sonuç: COVID-19 hastalarında ileri yaş ve diüretik kullanımı hipokalemi riskini arttırmaktadır. Hipokalemisi olan hastalarda daha uzun süreli hastane yatışları ve daha fazla ölüm görülmesi elektrolit bozuklarına daha dikkatli yaklaşılması gerektiği sonucunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, Mortalite, Hipokalemi



Abstract

THE RELATIONSHIP OF HYPOKALEMIA WITH MORTALITY IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19 PNEUMONIA

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the effect of low blood potassium levels on mortality in hospitalized patients with the diagnosis of COVID-19 pneumonia.

Material and Method: 300 patients over the age of 18 who were followed up and treated in our hospital with the diagnosis of COVID-19 pneumonia were included in the study. Demographic characteristics, symptoms, comorbidities, medications, length of hospital stay and blood potassium levels during the hospitalization of the patients in the study population were recorded. Patients with at least 3 potassium values of <3.5 mmol/L in the first 5 days of hospitalization were considered hypokalemic. It was evaluated whether hypokalemia is a risk factor for COVID-19 mortality.

Findings: Hypokalemia was detected in 57 (19%) of 300 patients (150 males, 150 females; mean age 59.54 ± 15.70 years) included in the study. It was established that the mean age of Covid-19 patients with hypokalemia was higher ($p=0.012$) than the others. There was no significant relationship between gender and the development of hypokalemia ($p=0.185$). When the comorbidities of the patients were examined, there was no significant correlation between the presence of DM ($p=0.999$), HT ($p=0.193$) and CVD ($p=0.781$) and hypokalemia. It was observed that patients with hypokalemia used diuretics at a higher rate ($p=0.035$). Corticosteroid, ACE-I, ARB, insulin, beta-2 agonist, beta blocker, antipsychotic drugs and digoxin use were statistically similar in patients with and without hypokalemia ($p>0.05$). There was no significant relationship between the patients with vomiting/diarrhea symptoms and the presence of hypokalemia ($p=0.236$). However, the presence of vomiting/diarrhea was found to increase the risk of developing hypokalemia ($p=0.034$). When patients with hypomagnesemia were compared with those without hypokalemia, there was no significant difference in terms of hypokalemia ($p=0.271$). Considering the mortality situation; it was observed that the mortality rate of patients with

hypokalemia was higher than those without (0.003). The duration of hospitalization was significantly longer in patients with hypokalemia ($p<0.001$). It was determined that the presence of hypokalemia increased the mortality 4.79 times ($p=0.003$), and a one-unit increase in the number of days of hospitalization increased the mortality 1.14 times ($p<0.001$).

Results: Advanced age and use of diuretics increase the risk of hypokalemia in patients with COVID-19. Longer hospitalizations and more deaths in patients with hypokalemia indicate that electrolyte disturbances should be approached more carefully.

Key Words: COVID-19, SARS-CoV-2, Mortality, Hypokalemia

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Grafik Listesi	xii
Tablo Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 COVID-19 TANIMI.....	2
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.3 BULAŞ YOLLARI.....	3
2.4 ETİYOLOJİ.....	4
2.5 RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
2.6 KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	8
2.7 LABORATUVAR BULGULARI.....	10
2.7.1 Potasyum.....	15
2.7.1.1 Genel Bilgiler.....	15
2.7.1.2 Fizyolojik Etkileri.....	16
2.7.1.3 Potasyum Dengesi.....	16
2.7.1.4 Potasyumun İdrarla Atılımı.....	17
2.7.2 Hipokalemi.....	19
2.7.2.1 Hipokalemi Nedenleri.....	19
2.7.2.1.1 Psödohipokalemi.....	19
2.7.2.1.2 Azalmış diyetel potasyum alımı.....	19
2.7.2.1.3 İntraselüler kayma.....	19
2.7.2.1.4 Gastrointestinal sistemden kayıp.....	20
2.7.2.1.5 Renal potasyum kaybı.....	20
2.7.2.2 Hipokalemi Semptom ve Bulguları.....	22
2.7.2.3 Hipokalemi Tedavisi.....	24
2.8 COVID-19 VE HİPOKALEMİ.....	24
2.8.1 Artmış Raas Aktivitesi.....	24
2.8.2 Gastrointestinal Sistem Kayıpları.....	24
2.8.3 Metabolik/Respiratuar Alkaloz.....	25
2.8.4 Renal Kayıplar.....	25
2.8.5 Alım Azlığı.....	25
2.8.6 Virüsün Nörodejeneratif Etkisi.....	25
2.8.7 İlaç Tedavisi.....	25

3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	36
5.1 TARTIŞMA.....	36
5.2 SONUÇLAR.....	39
Kaynaklar	40
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	55



Şekil Listesi

2.1:	SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki yaşam döngüsü, S proteininin hücresel reseptör ACE2'ye bağlanmasıyla başlar	5
2.2:	Tanısal ve prognostik değerlerle laboratuvar parametrelerinin özeti	11
2.3:	Aksiyon potansiyeli oluşumu	16
2.4:	Potasyumun hücre içi ve hücre dışı sıvı kompartmanları arasında dağılımı	17
2.5:	Nefronun bölümleri.....	18
2.6:	Hipokalemi etiyolojileri	22
2.7:	Serum K ⁺ seviyesi:1.6 mmol/L olan bir hastaya ait EKG örneği.	23

Grafik Listesi

4.1:	Hastaların yaş dağılım histogramı	28
4.2:	Son durum	31
4.3:	Yatış gün sayısı histogramı	31



Tablo Listesi

2.1:	Sık gözlenen komorbidetelere göre mortalite, aralıklı zorunlu ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacının düzeltilmiş risk oranları (Odds Ratio) [50].	7
2.2:	COVID-19 ile ilişkili semptomlar ve görülme yüzdeleri.	9
2.3:	COVID-19 semptomları ve klinik sınıflandırması	10
2.4:	Hipokalemi semptom ve bulguları.	23
2.5:	Hipokalemi tedavisi ve öneriler	24
4.1:	Demografik özellikler	28
4.2:	Ek hastalıklar	29
4.3:	Kullanılan ilaçlar	30
4.4:	Bulgular	30
4.5:	Son durum ve yatış gün sayısı.	31
4.6:	Hipokalemi varlığı ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki	33
4.7:	Hipokalemi varlığını etkileyen faktörler.	34
4.8:	Mortaliteyi etkileyen faktörler	35

ACE2	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2
ALT	Alanin Aminotransferaz
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	Aspartat Aminotransferaz
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019
CRP	C-Reaktif Protein
DIC	Yaygın Damariçi Pıhtılaşma
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
eNaC	Epitelyal Sodyum Kanalı
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin 6
INR	Uluslararası Standardize Oranı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MERS-CoV	Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü
PT	Protrombin Zamanı
RAAS	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RNA	Ribonükleik Asit
ROMK	Renal Dış Medüller Potasyum Kanalı
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs 2
2019-nCoV	2019 Yeni Tip Koronavirüs

GİRİŞ ve AMAÇ

2019 Aralık ayında Çin’de nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını meydana gelmiştir [1]. Bu gizemli pnömoniye neden olan ajan, birkaç bağımsız laboratuvar tarafından yeni tip koronavirüs (nCoV) olarak tanımlanmıştır [2, 3]. Dünya Sağlık Örgütü tarafından etken virüs “şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)” olarak, yol açtığı hastalık ise koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır [4].

COVID-19 hastalığı çok çeşitli klinik belirtiler göstermektedir. Asemptomatik seyredebildiği gibi şiddetli viral pnömoni, solunum yetmezliği, multiorgan disfonksiyonu, sepsis ve ölüme de neden olabilmektedir [5, 6].

Hastalığın prognozunu belirleyen demografik ve klinik özellikler bulunmaktadır. Hastalığın seyrinde bakılan laboratuvar parametreleri de prognozda önemli rol oynamaktadır [7]. Genellikle daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilen bulgular arasında hipokalemi de yer almaktadır. Hipokalemi, COVID-19 pnömonisi olan hastalarda RAAS (Renin anjiyotensin aldosteron sistemi) aktivitesinin göstergesi olmakla birlikte hastalarda yaygın (yaklaşık %30) olarak görülmektedir. COVID-19 progresyon belirtisi olmasının yanında, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceği de söylenmektedir [8].

Potasyum; vücutta esas olarak hücre içinde bulunan, en önemli elektrolitlerden biridir [9]. Özellikle kardiyovasküler sistem fonksiyonlarında, kas ve iskelet sistemi, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve nörolojik sistem fonksiyonlarında rol oynamaktadır [10].

Potasyum eksikliği durumunda disritmiler oluşabilmekte ve buna bağlı ciddi klinik tablolar gelişebilmektedir [11]

COVID-19 hastalarında da hipokaleminin hastalığın seyrini değiştirdiğine dair çalışmalar bulunmaktadır [12].

Çalışmamızda COVID-19 pnömonisi tanılı hastalarda hipokaleminin hastalığın mortalitesine etkisi ve olası sebepleri konusunda literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmamızda COVID-19 pnömonisi tanısıyla hastanemizde yatan hastaların yatış süreleri, demografik özellikleri, semptomları, komorbid durumları, kullandıkları ilaçlar, kan potasyum düzeyleri kaydedilecek ve hipokalemik hastalarda hastalığın mortalite durumundan bahsedilecektir.



GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19 TANIMI

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan bilinmeyen bir solunum yolu hastalığı, SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir beta koronavirüs cinsinin tanımlanmasına neden oldu [13]. 11 Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); yüksek bulaştırıcılığı, enfektivitesi ve asemptomatik inkübasyon periyodu ile karakterize bu hastalığı COVID-19 olarak adlandırdı [14, 15]. COVID-19 salgını, koronavirüslerin sebep olduğu ilk pandemi olarak tarihe geçmiştir [16].

Yaygın görülen semptomlar ateş (43%), öksürük (50%), dispne (29%) olmakla birlikte; miyalji (36%), ishal (19%), koku kaybı ve tat almada azalma (10%) da yaygın görülen semptomlar arasındadır [17].

Hastalığın en sık gözlenen ağır klinik tablosu pnömoni olup bu hastaların %15'inde dispne, hipoksi, yaygın akciğer tutulumu ve ARDS (Akut respiratuar distres sendromu) gibi ciddi klinik tablolar gelişebilmektedir [5, 18-20].

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

31 Aralık 2019'da DSÖ, Çin'de etiyolojisi bilinmeyen ve kısa zamanda sayısı 44'e ulaşan pnömoni vakaları ile ilgili bilgilendirildi. Vakaların şehirde bulunan deniz ürünleri pazarı ile bağlantılı olduğu görüldü. Yeni tip koronavirüs, 7 Ocak 2020'de geçici olarak "2019-nCoV" olarak adlandırıldı [21]. 3 Ocak'ta Tayland'da ilk ciddi vakanın görülmesi üzerine Japonya, Güney Kore ve Amerika başta olmak üzere birçok ülke vakalar

bildirmeye başladı. 11 Şubat'ta yeni tip koronavirüsün sebep olduğu hastalığın COVID-19 olarak adlandırılacağı duyuruldu [16].

Mayıs 2020'de Amerika'da yaklaşık 16.000 kişiyle yapılan seroprevalans çalışmasında SARS-CoV-2 seropozitifliğinin o dönem bildirilen vaka sayısından yaklaşık 10 kat fazla olduğu gösterilmiştir [22]. Onaylanan her vaka için toplumda henüz enfeksiyonu belirlenmemiş olan olası 5 ila 10 kişi daha olduğu düşünülmektedir [23].

2.3 BULAŞ YOLLARI

COVID-19 için inkübasyon süresinin maruziyetten sonraki ortalama 4-5 gün olduğu ancak bu sürenin 14 güne kadar uzadığı DSÖ tarafından teyit edilmiştir [24]. Daha önce benzer enfeksiyona neden olan SARS-CoV enfeksiyonunun inkübasyon süresi de 4.6 gün olarak bildirilmiş olup hastalık başlangıçlarının %95'i maruziyet sonrası 10 günlük süre içinde gerçekleşmiştir [25].

SARS-CoV-2'nin ana bulaş yolunun solunum yolu olduğu, dikey geçişin nadiren olduğu, transplasental geçişin mümkün olduğu bildirilmiş olup evcil hayvanlardan bulaş gösterilmemiştir. Bulaşın esas olarak damlacık yoluyla ve 2 metreden yakın mesafede meydana geldiği düşünülmektedir. Enfeksiyonu olan kişinin öksürmesi, hapşurması veya konuşması durumunda solunum sekresyonları ile ortama yayılan virüsün solunması veya mukozayla direkt teması ile de bulaş olabilmektedir [26]. SARS-CoV-2; dışkı, kan, oküler sekresyonlar gibi solunum yolu dışı örneklerde tespit edilmiştir fakat bu bölgelerin iletimdeki rolü net değildir [27-32].

Hastalığın erken dönemlerinde örneklerde saptanan viral-RNA (ribonükleik asit) artışı, bulaştırıcılık açısından hastalığın erken döneminin daha riskli olduğunu düşündürmektedir [33].

2020 yılında Hollanda'da yapılan bir çalışmada ağır seyirli ve ılımlı seyirli COVID-19 vakalarının total antikor, IgG, IgA ve nötralizan antikor düzeyleri semptom başlangıcından 2-4 hafta sonra ölçülmüş olup değerler karşılaştırılmıştır. Antikor yanıtının yüksekliğinin hastalığın ciddiyeti ile korele olabileceği ve ılımlı seyirli vakalarda nötralizan antikor yanıtı oluşamayabileceği gösterilmiştir [34].

Koruyucu, sürdürülebilir ve uzun süreli bağışıklık belirsizdir ve potansiyel aracı mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Enfeksiyondan kısa süre sonra reenfeksiyon riski düşük görünmekte olup olası reenfeksiyon vakaları bildirilmiştir. Nevada Amerika Birleşik Devletleri'nde 25 yaşında erkek hastanın hafif seyirli COVID-19 tanısından 48 gün sonra COVID-19 pnömonisi tanısıyla hastaneye yatırılarak tedavi gereksinimi olmuştur [35].

2.4 ETİYOLOJİ

Orthocoronavirinae ailesine ait olan koronavirüsler (CoV) tek zincirli, pozitif polariteli, segmentsiz ve zarflı RNA virüsleridir. α (Alfa), β (Beta), γ (Gama) ve (Delta) olmak üzere 4 türden oluşmaktadır. α ve β türleri insanlarda solunum yolu enfeksiyonlarından sorumludur. γ ve δ türleri kuşları enfekte etmektedir [13]. İnsanlarda çoğu zaman grip benzeri tabloya neden olmakla birlikte; Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV), SARS-CoV ve SARS-CoV-2 gibi ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına da sebep olabilmektedir [36].

Vahşi hayvanlar ve yarasalar Ebola ve Koronavirüs gibi virüslerin doğal konakçıları olarak kabul edilmektedir. Yapılan genetik analizler sonucunda yarasaların, SARS-CoV-2'nin en önemli kaynağı olduğu düşünülmektedir [37]. Yılan, pangolin ve kaplumbağa gibi türlerin de ara konak olabileceği yönünde çalışmalar da bulunmaktadır [38].

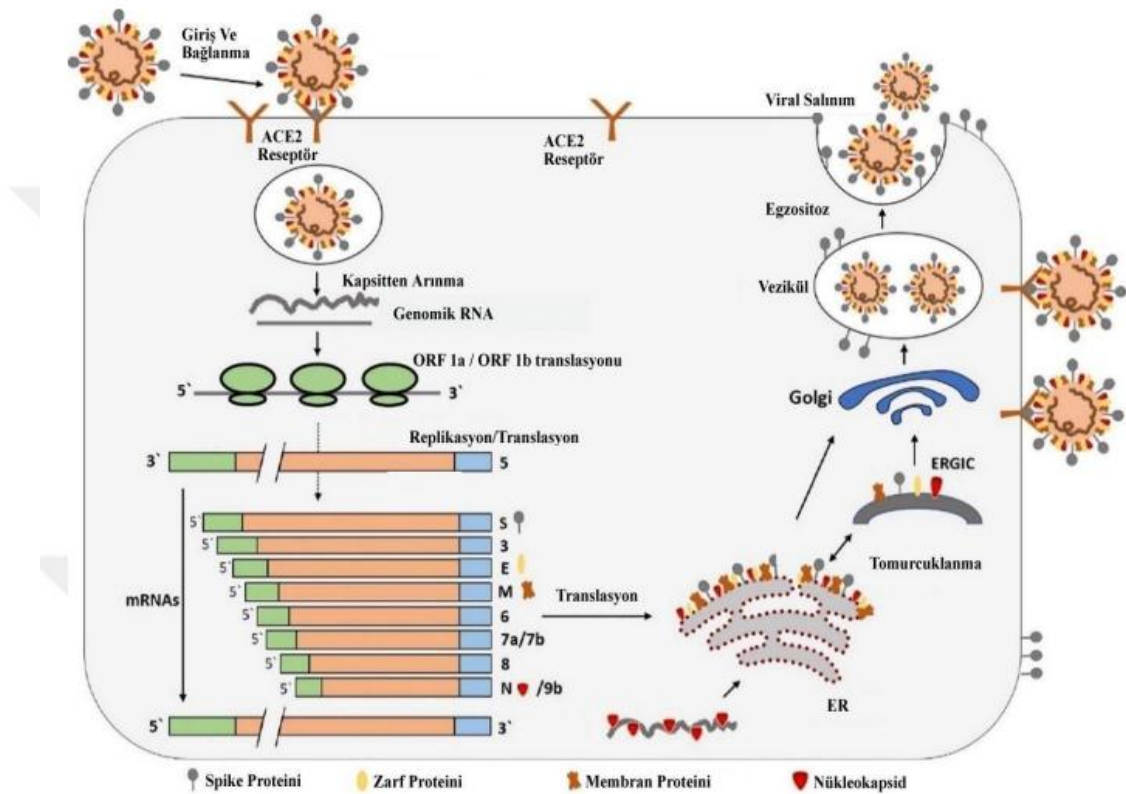
İnsanda koronavirüs enfeksiyonu ilk kez 1965 yılında soğuk algınlığı olan hastalardan izole edilmiştir [39].

İnsana duyarlı 6 tip koronavirüs (HCoV) tanımlanmıştır [40]. Wuhan'da görülen pnömoni vakalarından alınan bronkoalveolar lavaj(BAL) örneklerinde 3 farklı suş tanımlanmıştır. İzole edilen yeni tip koronavirüs SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır [41].

SARS-CoV ile SARS-CoV-2 arasında %79 oranında benzerlik saptanmış olup aminoasit düzeyinde önemli farklılıklar saptanmıştır. SARS-CoV'da bulunan 8a proteini yeni tipte bulunmamaktadır. SARS-CoV'da 84 aminoasit uzunluğunda olan 8b proteini ise SARS-CoV-2'de 121 aminoasit uzunluğundadır [42].

SARS-CoV-2 ile MERS-CoV ise %59 oranında benzerlik göstermektedir ve daha az ilişkili olduğu gösterilmiştir [2].

Anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü, SARS-CoV için hücre reseptörü olarak bilinir. SARS-CoV-2'nin reseptör bağlayan gen bölgesi ile benzer yapı gösterir ve hücre girişi için aynı reseptörü (ACE2) kullandığı gösterilmiştir [2, 43].



Şekil 2.1: SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki yaşam döngüsü, S proteininin hücresel reseptör ACE2'ye bağlanmasıyla başlar [44].

2.5 RİSK FAKTÖRLERİ

COVID-19 enfeksiyonunun ileri yaş ve komorbideteleri olan yetişkinlerde görülme sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir [45]. Bu komorbid durumlar arasından en sık diyabet, obezite, kronik böbrek hastalığı, HT(Hipertansiyon) ve baskılanmış bağışıklığın; şiddetli hastalık riskinin artışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [46-48].

Erkek vakalarda hastalık, kadınlardan daha şiddetli seyretme eğilimindedir. Erkek hastaların 2.4 kat daha fazla mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir [49].

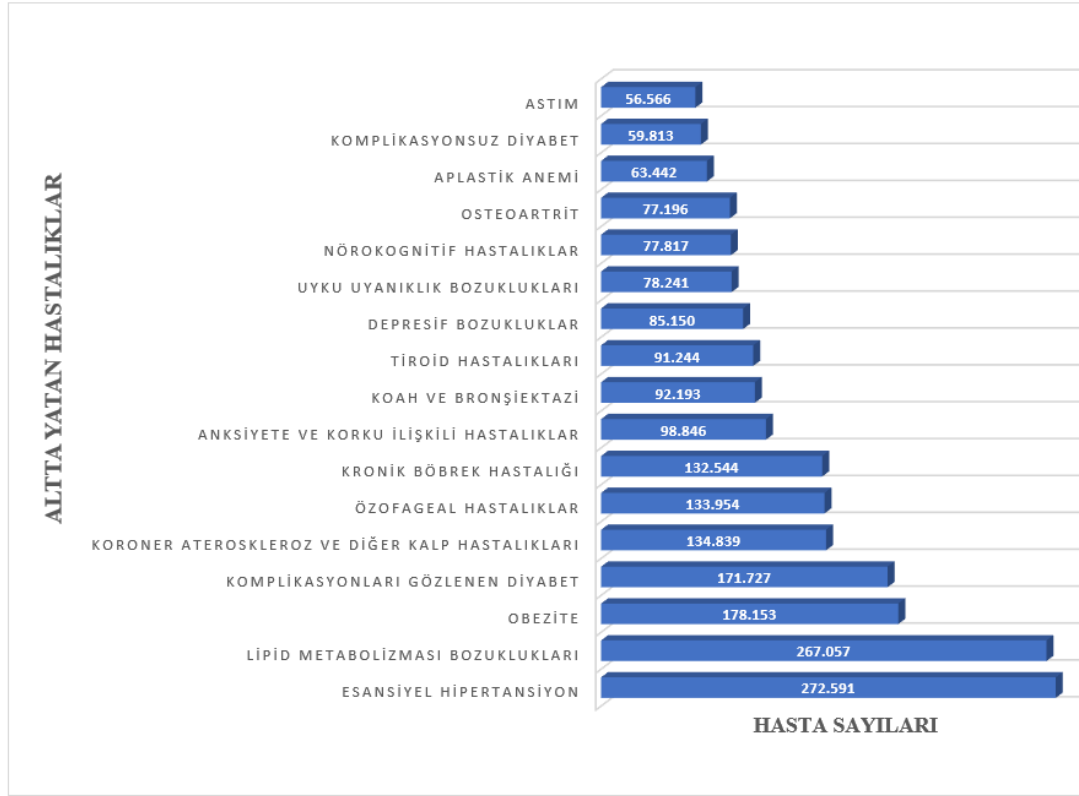
Yapılan bir çalışmada Mart 2020-Mart 2021 arasında COVID-19 tanısıyla hastanede yatırılarak tedavi edilen yaklaşık 500 bin hastanın altta yatan hastalıkları ile COVID-19 şiddetinin ilişkisi araştırılmıştır. Bu hastaların %94.9'unda altta yatan en az 1 hastalığın mevcut olduğu görülmüştür. Esansiyel hipertansiyon (50.4%), lipid metabolizması bozuklukları (49.4%) ve obezite (33.0%) en sık gözlenen komorbiditeler olmuştur [50] (Şekil 1).

Hastalığa bağlı ölümden obezitenin rölatif riskinin %30, anksiyete ve korku ilişkili hastalıkların %28, komplikasyonları gözlenen diyabetin ise %26 daha fazla olduğu gözlenmiştir. Henüz komplikasyonları gelişmemiş diyabetin hastalığa bağlı ölümden rölatif riskinin %6 daha düşük, aralıklı zorunlu ventilasyon için riskinin %9 daha düşük; yoğun bakım ünitesi devri için ise riskin %2 daha düşük olduğu görülmüştür. Esansiyel hipertansiyon hastalarında hastalığa bağlı ölüm için rölatif riskin %8, astım hastalarında ise %9 daha düşük olduğu belirtilmiştir [50] (Tablo 1).

Tip-2 diyabetin şiddetli COVID-19 hastalığına bağlı mortalite açısından risk faktörü olduğunun bilinmesine rağmen, kan şekeri regüle olan diyabet hastalarının daha düşük mortaliteye sahip olduğu gözlenmiştir [51].

Tablo 2.1: Sık gözlenen komorbiditelere göre mortalite, aralıklı zorunlu ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacının düzeltilmiş risk oranları (Odds Ratio) [50].

Altta Yatan Hastalık	Mortalite	Aralıklı zorunlu ventilasyon ihtiyacı	Yoğun bakım ihtiyacı
Yüksek riskli durumlar			
• Obezite	1.30 (1.27–1.33)	1.50 (1.46–1.54)	1.16 (1.14–1.18)
• Anksiyete ve korku ilişkili hastalıklar	1.28 (1.25–1.31)	1.37 (1.34–1.40)	1.14 (1.13–1.16)
• Komplikasyonları gözlenen diyabet	1.26 (1.24–1.28)	1.43 (1.40–1.46)	1.16 (1.15–1.18)
• Kronik böbrek hastalığı	1.21 (1.19–1.24)	1.08 (1.05–1.11)	1.03 (1.02–1.04)
• Nörokognitif hastalıklar	1.18 (1.15–1.21)	1.00 (0.97–1.03)	1.04 (1.03–1.06)
• KOAH ve bronşiektazi	1.18 (1.16–1.20)	1.18 (1.16–1.21)	1.09 (1.08–1.10)
• Aplastik anemi	1.17 (1.14–1.19)	1.21 (1.18–1.25)	1.11 (1.09–1.12)
• Koroner ateroskleroz ve diğer kalp hastalıkları	1.14 (1.12–1.16)	1.10 (1.08–1.12)	1.08 (1.06–1.09)
• Tiroid hastalıkları	1.04 (1.02–1.06)	1.05 (1.03–1.07)	1.04 (1.03–1.05)
Düşük riskli durumlar			
• Komplikasyonsuz diyabet	0.94 (0.91–0.97)	0.91 (0.88–0.94)	0.98 (0.97–0.998)
• Esansiyel hipertansiyon	0.92 (0.90–0.93)	0.94 (0.92–0.95)	0.99 (0.97–0.999)
• Lipid metabolizması bozuklukları	0.94 (0.92–0.95)	0.96 (0.94–0.98)	0.99 (0.98–1.00)
• Uyku uyanıklık bozuklukları	0.94 (0.92–0.96)	1.00 (0.98–1.03)	0.99 (0.98–1.01)
• Özofageal hastalıklar	0.96 (0.94–0.97)	0.95 (0.93–0.96)	0.98 (0.97–0.99)
• Depresif bozukluklar	0.89 (0.87–0.90)	0.86 (0.84–0.88)	0.96 (0.94–0.97)
• Osteoartrit	0.91 (0.90–0.93)	0.88 (0.86–0.90)	0.95 (0.93–0.97)
• Astım	0.91 (0.89–0.94)	0.96 (0.94–0.99)	1.01 (0.99–1.02)



Grafik 2.1: En sık gözlenen altta yatan hastalıklar ve hasta sayılarına göre dağılımı [50].

2.6 KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayırabilen spesifik bir semptom yoktur. Salgın başlangıcında rapor edilen vakalarda en sık olarak ateş (%98), öksürük (%76), miyalji/yorgunluk (%44) semptomları bildirilmiştir. Balgam, hemoptizi, ishal, baş ağrısı semptomlarının da görülebildiği ve hastaların yarısı kadarında nefes darlığı olduğu rapor edilmiştir [52].

COVID-19 bazı vakalarda asemptomatik seyrederken bazı vakalarda şiddetli solunumsal semptomlara, ekstrapulmoner semptomlara hatta ölüme varan tablolara neden olabilmektedir [13].

Virüs ile enfekte vakaların yaklaşık %40'ı asemptomatik olup yaklaşık %80 kadarında ayaktan tedavi gerektiren hafif semptomlar görülmektedir. %15 kadar vakaya hastaneye yatışı yapılarak, %5 kadarına da solunum yetmezliği nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatışı yapılarak tedavi gerekmektedir [53].

2020 yılında yaklaşık 1000 COVID-19 tanılı hastada yapılan çalışmada virüsün medyan inkübasyon süresi 4 gün olarak raporlanmıştır. Hastaların %43.8'inde ateş mevcut olup hastane yatışları süresince %88.7'sinde ateş gelişmiştir. İkinci en sık semptom olan öksürük %67.8 oranında görülmüştür. Bulantı-kusma ve ishal nadir semptomlardandır [54].

Perez Duque ve arkadaşlarının yaklaşık 2000 COVID-19 hastası ile yaptıkları çalışmada öksürük (73%), ateş (59.7%), miyalji (43.9%), baş ağrısı (40.0%) ve yorgunluk (38%) en sık gözlenen semptomlar olarak belirtilmiştir [55] (Tablo 2).

Tablo 2.2: COVID-19 ile ilişkili semptomlar ve görülme yüzdeleri [55]

Semptomlar	%
Genel	
• Ateş	59.7
• Miyalji	43.9
• Artralji	6.1
• Baş ağrısı	40.0
• Yorgunluk	38.0
• Göğüs ağrısı	12.9
Respiratuar	
• Nefes darlığı	23.8
• Öksürük	73
• Boğaz ağrısı	24.6
Gastrointestinal	
• İshal	14.3
• Bulantı-kusma	10.0
• Karın ağrısı	6.6

Çin Ulusal Sağlık Komisyonu COVID-19 tanı ve tedavi yönergeleri 7. baskısına göre hastalığı semptomların şiddetine dayanarak 4 grupta inceleyebiliriz [56] (Tablo 3).

Tablo 2.3: COVID-19 semptomları ve klinik sınıflandırması [56]

Klinik sınıflandırma	Semptomlar
Hafif	Radyolojik görüntüleme bulgular olmaksızın hafif semptomlar (ateş, halsizlik, miyalji, baş ağrısı, boğaz ağrısı) varlığı
Orta	Pnömoninin radyolojik bulguları ile birlikte ateş ve solunumsal semptomların varlığı - Solunum güçlüğü (solunum sayısı ≥ 30/dakika) - İstirahatte oksijen saturasyonu ≤ 93
Şiddetli	Arteriyel parsiyel oksijen basıncı(Pa_{O_2}) / inspire edilen oksijenin fraksiyonu (Fi_{O_2}) ≤ 300 mmHg Yukarıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı - Solunum yetmezliği ve mekanik ventilasyon ihtiyacı - Şok
Kritik	Yoğun bakım ünitesi bakımı gerektiren organ disfonksiyonu Yukarıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı

24-48 saat içerisinde akciğer görüntülemesinde >50 lezyon progresyonu gözlenen vakalar, şiddetli grupta kabul edilerek yönetilecektir. Şiddetli ve kritik vakaların klinik erken uyarı göstergeleri şöyle sıralanmıştır [56]:

- Periferik kanda lenfosit sayılarında progresif azalma
- IL-6 (İnterlökin 6) ve CRP (C-reaktif protein) gibi inflamatuvar faktörlerde progresif artış
- Laktat seviyesinde progresif artış
- Akciğer lezyonlarının kısa sürede hızlı bir şekilde gelişmesi

2.7 LABORATUVAR BULGULARI

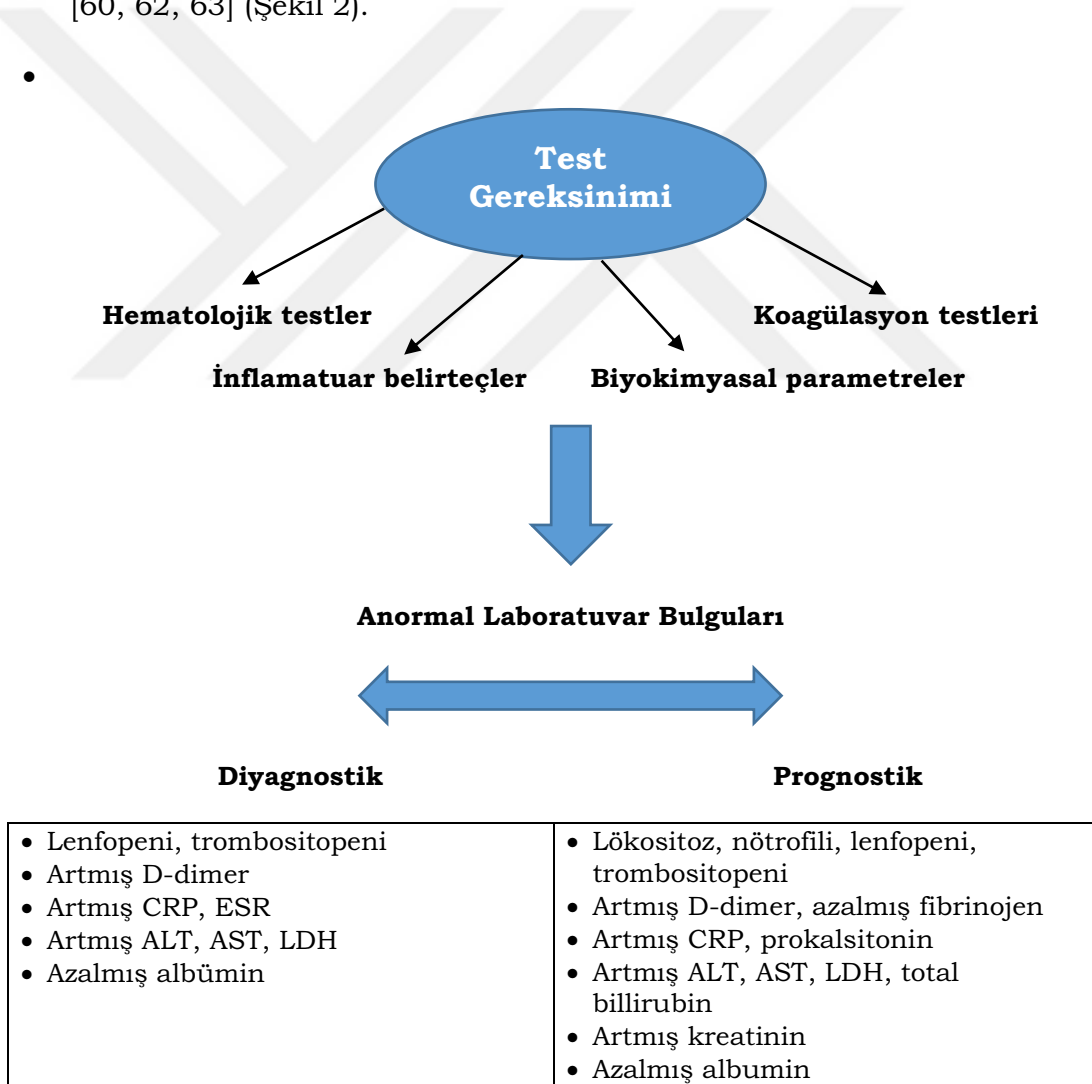
COVID-19 hastalığının şiddeti ile laboratuvar değerlerindeki anormal değişimler arasındaki bağlantı giderek daha da kuvvetlenmektedir [57].

Hollanda’da yapılan bir çalışmada; yaş, cinsiyet, CRP, LDH (Laktat dehidrogenaz), ferritin, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı ve akciğer grafisi sonuçlarıyla oluşturulan “corona score” olarak adlandırılmış skalanın SARS-CoV-2 pozitif ve negatif hastaların ayırımında kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu modelin negatif prediktif değeri %88, pozitif prediktif değeri %96 olarak hesaplanmıştır [58].

Yapılan birçok çalışmada CRP, LDH, prokalsitonin, ferritin ve D-dimer seviyelerindeki artış ile lenfosit sayısındaki düşüklüğün daha şiddetli bir klinik tablonun göstergesi olduğu belirtilmiştir [59-61].

Rutin olarak başlıca;

- Tam kan sayımı
- Koagülasyon ve fibrinoliz kaskadı (PT, aPTT, D-dimer)
- İnflamasyonla ilişkili değerler (CRP, ESR, ferritin, prokalsitonin)
- Kalp, karaciğer, böbrekler gibi hayati organların fonksiyonel aktivitelerini değerlendiren biyokimyasal parametrelere bakılmaktadır [60, 62, 63] (Şekil 2).



Şekil 2.2: Tanısal ve prognostik değerlerle laboratuvar parametrelerinin özeti [60]

COVID-19 hastalarında lökosit sayısında özellikle nötrofillerde görülen artış birçok çalışmayla desteklenmiş olup lenfosit sayısındaki düşüklük de hastalığın önemli bulgularındandır [64, 65].

Çin’de yapılan bir çalışmada nötrofil/lenfosit oranının hastalığın şiddetinin öngörülmesinde önemli bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür [66].

3377 hastanın değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında düşük lenfosit düzeylerinin hastalığa bağlı mortaliteyle anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir [67].

İlk semptomlardan 7-14 gün sonra klinik durumda kötüleşme görülür. “Sitokin fırtınası” olarak adlandırılan bu durum inflamatuvar mediyatörlerin ve sitokinlerin artmasıyla gerçekleşir. Hastalarda görülen lenfopeni, bu süreç sonunda belirgin hale gelir [68].

Akut bakteriyel enfeksiyon ve sepsis erken tanısında lökosit alt birimlerinin VCS (Volume, Conductivity, Scatter) teknolojisi ile değerlendirilmesi son yıllarda popülerite kazanmaktadır. Geçirilen enfeksiyona bağlı salınan mediyatörler nedeniyle hücre ve çekirdek hacmi, hücre içeriğinin kimyasal bileşimi, granüler yapısı ve iletkenliği değişir. Bu teknoloji ile lökosit alt gruplarının hacim (V), iletkenlik (C) ve saçılımlarının (S) değerlendirilmesinin COVID-19 hastalığının erken tanısına katkısı olduğu görülmüştür [69].

Nötrofili; COVID-19 hastalığında önemli bir role sahip olup sitokin fırtınası ve inflamatuvar sürecin göstergesidir. Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon varlığında da görülebilir [70].

Artmış CRP seviyeleri hastalığın şiddeti ve prognozu ile koreledir. Hastalığı orta şiddette atlatan hastalarda medyan değer yaklaşık 40 mg/L iken hastalığı mortal seyreden vakalarda medyan değer yaklaşık 125 mg/L olarak gösterilmiştir [71].

Progresif artan ESR, CRP ve TNF- α seviyelerinin ARDS, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve çoklu organ yetmezliği riskinin artışıyla ilişkisi olduğu bulunmuştur [72].

Hayatını kaybeden hastalarda sağ kalan hastalara göre IL-6 seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür [45]. Th-17 hücrelerinin kandaki

seviyeleri ciddi COVID-19 hastalarında IL-6 artışıyla ilişkili olarak yüksek seyretmektedir. Th-17 ve dentritik hücrelerin etkileşimi ile otoreaktif T hücreleri aktive edilir. Bu etkileşim ARDS patogeneğinde önemli role sahiptir [72].

Yoğun bakımda yatan hastalarda yatmayanlara göre daha yüksek IL-10, TNF- α ve prokalsitonin düzeyleri gözlenmiştir [6]. Prokalsitonin yüksekliğinde bakteriyel süperenfeksiyon da akla gelmelidir [73].

Presepsin gibi sepsis biyobelirteçlerinin de ciddi vakalarda incelenmesi, hastalığın erken tanınmasında ve mortalite açısından risk durumunun hesaplanmasında önemlidir [74]. Presepsin, diğer adıyla soluble cluster of differentiation (CD); T ve B hücreleri ile etkileşime girerek immün yanıtı düzenler [75]. Yakın zamanlı birçok klinik çalışmada presepsinin; sepsis ve pnömoni tanılı hastalarda prognoz tahmininde önemli rolü olduğu gösterilmiştir [76, 77].

Ferritin, COVID-19 hastalığında tanısal değere sahiptir. Ciddi hastalarda görülen hemofagositik lenfositosis ve sitokin fırtınası sendromuna bağlı ferritin değerleri çok yüksek seyretmekte olup kötü prognozla ilişkilidir [78, 79]. Ağır vakalarda görülen yüksek ferritin seviyesinin, daha büyük ölçüde organ hasarı varlığının göstergesi olduğu varsayılmaktadır [80, 81].

ALT, AST, GGT, LDH yüksekliği karaciğer hasarını göstermekte olup muhtemel klinik mekanizmalar [57]:

- İnflamatuvar yanıtla bağlı immün aracılı hasar
- ACE-2 eksprese eden biliyer epitel hücrelerinde viral replikasyona bağlı sitotoksikite
- Anoksiye bağlı hipoksik hepatit
- İlaça bağlı karaciğer hasarı

Kötü prognoz göstergelerinden biri yüksek LDH düzeyidir. Kötü prognoz tahmini için sınır kabul edilen LDH değeri 280 U/L olarak önerilmiştir [78, 79].

Hipoalbuminemisinin artmış mortalite riski ile ilişkisi birçok çalışmada vurgulanmaktadır. Negatif akut faz reaktanı olan albüminin, ACE-2 reseptör ekspresyonu down-regülasyonunu sağladığı gösterilmiştir [82].

COVID-19 hastalarında akut böbrek hasarı prevalansı yaklaşık %0.5-19.1 arasında değişmektedir. Akut böbrek hasarı tespiti için mevcut yöntem esas olarak serum kreatinin değerindeki akut değişikliklere dayanır. Renal disfonksiyonda potansiyel mekanizmalar [57]:

- Enflamatuar yanıtı bağlı hasar
- Doğrudan renal sitopatik etkiler
- Kardiyak tutulumla bağlı hipotansiyon ve hipoperfüzyon (organ çapraz reaksiyonu)

COVID-19 hastalığında miyokard hasarında etkili temel mekanizmaların, oksijen gereksiniminin artmasına bağlı miyokard iskemisi ve sitokin fırtınasına bağlı plak rüptürü olduğu düşünülmektedir [83]. Sistemik inflamasyonla birlikte miyokardda da görülen inflamasyona bağlı perisitlerde ve miyositlerde eksprese olan ACE-2 reseptörlerine bağlanan SARS-CoV-2'nin direkt toksisitesi de kardiyak hasardan sorumlu tutulmaktadır [83-85].

Kardiyak troponinlerin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda yoğun bakıma yatmayanlara göre kardiyak troponin ve CK-MB düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır [64].

Yapılan birçok çalışmada bakteriyel ve viral pnömoniler sırasında veya tedavi sonrasında kardiyovasküler olay sıklığının arttığı, trombosit agregasyonu ve koagülasyon mekanizmalarının aktive olduğu gösterilmiştir [86]. COVID-19 enfeksiyonunda da koagülopati ve buna bağlı olarak tromboz görülmektedir. Bu tabloya neden olan esas mekanizma endotel disfonksiyonudur [87]. Virüsün hücresel hasarı sonucu makrofaj ve endotel hücrelerinde toll-like reseptörler aracılığıyla proinflamatuvar sitokin salınımı gerçekleşir [88]. Bu sitokinler endotelial hasara, trombosit aktivasyonuna ve koagülasyonun tetiklenmesine neden olurlar.

Suçlanan ikinci bir mekanizma da virüsün endotel hücrelerine direkt sitotoksik etkisidir. Otopsi örnekleri incelendiğinde endotel hücrelerinde viral inklüzyon hücrelerinin saptanması da bu hipotezi desteklemektedir [87-89].

Bu mekanizmalar sonucunda görülen trombositopeni, hastalığın şiddetinin göstergelerinden biri olarak kabul edilmiştir. Yapılan bir çalışma sonucunda trombosit sayısı için $150 \times 10^9/L$ değerinin kötü prognoz için eşik değer olarak kabul edilmesi önerilmiştir. PT ve INR (Uluslararası standardize oranı) değerleri de ilk başvuru anından itibaren yüksek saptanan parametrelerdir [60].

D-dimer düzeylerinin şiddetli hastalık durumunda %59.6 hastada yüksek olduğu saptanmıştır [89]. D-dimer yüksekliği kötü prognoz ve mortalite riski artışı ile ilişkili bulunmaktadır [7, 90].

Böbrekler ve gastrointestinal kanalda bulunan ACE2 reseptörleri nedeniyle bu bölgelerde virüs nedenli hasar görülebilmektedir [91, 92]. Bu durum akut böbrek hasarı ve sindirim problemlerine neden olabilmektedir. Böbrek ve gastrointestinal sistem tutulumunun komplikasyonlarından biri sıvı ve elektrolit dengesi bozukluklarıdır. Bunların en sık karşılaşılanları; hipo/hipernatremi, hipokalemi, hipokalsemi, hipokloremi, hipo/hipervolemidir [93].

2.7.1 Potasyum

2.7.1.1 Genel Bilgiler

Potasyum, intraselüler sıvıda en çok bulunan katyondur [94]. Yaklaşık %98'i intraselüler alanda, %2'si ekstraselüler alanda bulunur [95]. Vücutta yaklaşık 50 mmol/kg potasyum bulunmaktadır. Önerilen potasyum alım miktarı 4700 mg/gündür [96]. Yeterli potasyum alımı; kalp ve kemik sağlığı için önemli olup serebrovasküler olay ve koroner arter hastalığı riskini azaltmaktadır [97]. Potasyumun %90 kadarı idrarla, %10 kadarı da gastrointestinal sistem tarafından atılmaktadır [98].

2.7.1.2 Fizyolojik Etkileri

Potasyum hücrel fonksiyonların korunması için kritik role sahiptir. Tüm hücrelerde bulunan Na^+/K^+ ATP'az pompası; 3:2 oranında sodyumu hücre dışına, potasyumu hücre içine naklederek hücre içinde potasyum konsantrasyonunun daha yüksek olmasını sağlamaktadır. Bu oluşturulan gradyan, sinir ve kas gibi uyarılabilen dokuların fonksiyonları için gereklidir [98].

İstirahat membran potansiyelinin ana belirleyicisi olan hücre içi ve hücre dışı potasyum konsantrasyonu farkı, aksiyon potansiyelinin oluşması ve sinirlerin uyarılması için gerekmektedir [99] (Şekil 3).



Şekil 2.3: Aksiyon potansiyeli oluşumu [99]

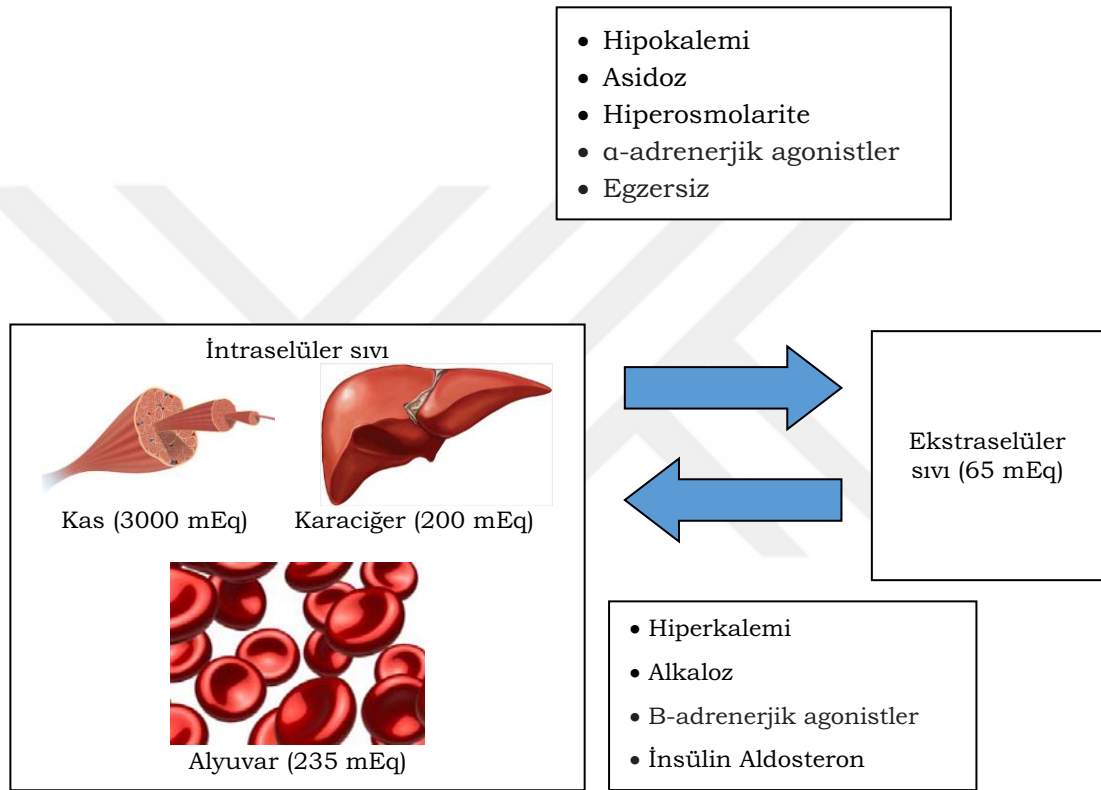
2.7.1.3 Potasyum Dengesi

Potasyum homeostazının koruyucusu böbreklerdir. Sabit bir şekilde K^+ alımı K^+ atılımına eşittir. İskelet kaslarının içine veya dışına hareket edebilmesi nedeniyle hücre dışı K^+ düzeyi dar bir aralıkta tutulmaktadır. K^+ hareketi insülin ve katekolaminler tarafından düzenlenmektedir [100].

İnsülin, Na^+/K^+ ATP'azı aktive ederek potasyumun hücre içine girmesini sağlamaktadır. Katekolaminler ise aynı etkiyi β_2 reseptörlerini aktive ederek sağlamaktadır.

Metabolik asidoz durumunda K^+ 'un hücre dışına çıkışı gerçekleşir ve iskelet kasında bulunan Na^+/H^+ pompası aracılığı ile hücre dışında artan K^+ seviyesi düşürülmeye çalışılır [98].

Hiperglisemi gibi serum ozmolalitesinin arttığı durumlarda hücre dışına suyun hareketini takiben K^+ geçişi görülmekte olup hücre dışı K^+ konsantrasyonunda artış meydana gelmektedir [101] (Şekil 4).

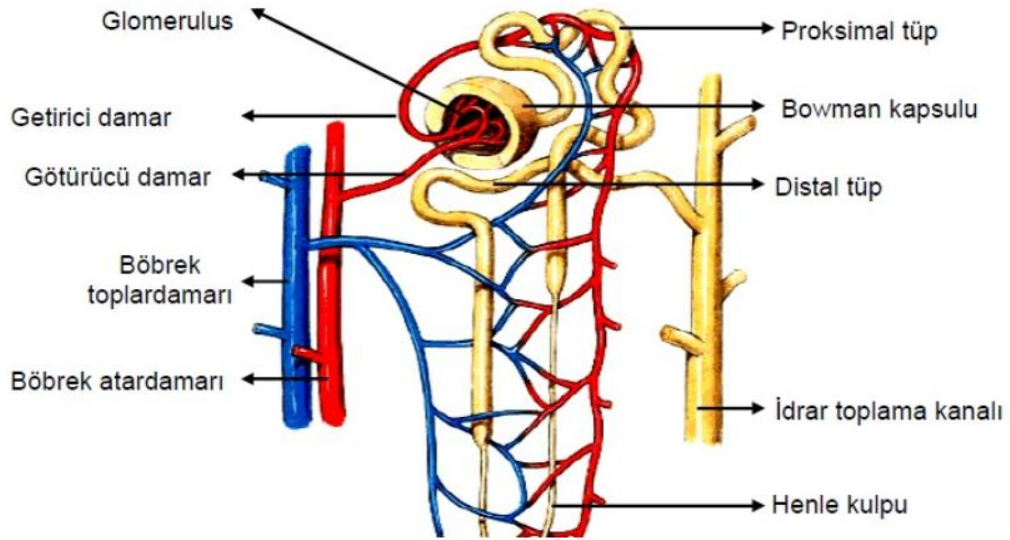


Şekil 2.4: Potasyumun hücre içi ve hücre dışı sıvı kompartmanları arasında dağılımı [102]

2.7.1.4 Potasyumun İdrarla Atılımı

Glomerülden süzülen potasyumun tamamına yakını toplayıcı kanala ulaşmadan emilmektedir. Primer emilim (%65) proksimal tübülden, daha az olarak (%25) henle kulbundan olmaktadır. Süzülen potasyumun %10 kadarı distal tübüle ulaşmaktadır. İdrardaki K^+ miktarının neredeyse tamamı toplayıcı kanal tarafından sekrete edilmektedir [103] (Şekil 5)

Böbrek toplayıcı kanalları iki tip hücreden oluşmaktadır. Esas hücreler aldosteron etkisiyle Na^+ geri Emilimi ve K^+ salınımı yaparlar. İnterkale hücreler ise asit-baz dengesinde rol oynarlar [104].



Şekil 2.5: Nefronun bölümleri [105]

Böbrek ve diğer organlarda birkaç K^+ kanalı tipi mevcuttur. Toplayıcı kanalda iki tip K^+ kanalı bulunmaktadır:

1. Renal dış medüller potasyum kanalı (ROMK) esas K^+ salgı kanalıdır ve aldosteron tarafından aktive edilmektedir [106].
2. Maxi-K (BK) kanalı ise toplayıcı kanaldaki yüksek akış hızıyla aktifleşmektedir [107].

Toplayıcı kanalda K^+ sekresyonunu 4 temel faktör belirlemektedir [108]:

1. Aldosteron: Adrenal korteks zona glomerülozadan salgılanmaktadır. Potasyum sekresyonunda merkezi rol oynamaktadır. Na^+/K^+ ATP'az aktivasyonu ile Na^+ Emilimini gerçekleştirirken K^+ atılımını sağlamaktadır. Aldosteron ayrıca epitelyal sodyum kanalını (eNaC) aktifleştirmektedir, Na^+ Emiliminin neden olduğu negatif yük nedeniyle ROMK aracılığıyla K^+ sekresyonu uyarılmaktadır.
2. Distal akış hızı: Akış hızında azalmayla birlikte toplayıcı kanallardan K^+ sekresyonu azalmaktadır. Tam tersi şekilde; diüretik kullanımı gibi

nedenlerle distal akış hızında artış olmasıyla K^+ sekresyonu artmaktadır. Yüksek akış hızı Maxi-K kanalını aktive etmektedir.

3. Serum potasyum seviyesi: Serum K^+ seviyesindeki artış, zona glomerulozadan aldosteron salgısını doğrudan artırmaktadır.
4. Toplayıcı kanaldaki anyon miktarı: Anyonlar lümen negativitesini ve K^+ sekresyonunu artırmaktadır. Asidoz durumunda H^+ iyonunun hücre içine girmesi K^+ 'un hücre dışına çıkışına sebep olmaktadır.

2.7.2 Hipokalemi

Serum K^+ seviyesinin <3.5 mmol/L olması hipokalemi olarak tanımlanmaktadır [109].

Hipokalemi 3 grupta sınıflandırılabilir [110]:

- Hafif hipokalemi: Serum K^+ seviyesi 3.0-3.5 mmol/L
- Orta derece hipokalemi: Serum K^+ seviyesi 2.5-3.0 mmol/L
- Şiddetli hipokalemi: Serum K^+ seviyesi < 2.5 mmol/L

2.7.2.1 Hipokalemi Nedenleri

2.7.2.1.1 Psödohipokalemi

AML (Akut miyeloid lösemi) gibi kanda lökosit sayısının çok fazla arttığı durumlarda kan örneklerinin oda sıcaklığında bekletilmesi halinde K^+ , lökositlerin içine geçer ve yapılan tetkikte bakılan serum K^+ değeri düşük saptanır [111].

2.7.2.1.2 Azalmış diyetsel potasyum alımı

Hipokaleminin nadir görülen nedenlerindendir. Daha çok uzamış açlık, demans ve anoreksiya gibi durumlarda görülmektedir [112].

2.7.2.1.3 İntraselüler kayma

Potasyumun ekstraselüler alandan intraselüler alana geçmesiyle birlikte serum K^+ seviyesinde düşme gözlenir.

İnsülin ve $\beta 2$ reseptör agonistleri (epinefrin, albuterol, efedrin) bu durumun en önemli nedenleridir [112]. Metabolik/respiratuar alkaloz da hipokalemiye

neden olmaktadır [113]. Hipokalemi periyodik paralizi nadir olmakla birlikte, özellikle Asyalılarda tirotoksikoz ile bağlantılı olarak görülen bir bozukluktur [114]. Verapamil, sezyum tuzları, klorokin veya baryum zehirlenmesi durumlarında da görülmektedir [115]. Risperidon ve ketiapin gibi antipsikotikler de intraselüler K^+ şifetine neden olabilmektedir [116].

2.7.2.1.4 Gastrointestinal sistemden kayıp

En sık nedenler kusma, ishal, laksatif kullanımı, nazogastrik drenaj, villöz adenom olarak gösterilebilir. Bu durumlarda temel mekanizma gerçekleşen hipovolemiye bağlı aldosteron salgılanmasında artma ve buna bağlı K^+ atılımında artış olarak özetlenebilir [112].

Kusma, nazogastrik drenaj ve ishal durumlarında dehidratasyona ek olarak metabolik alkaloz da görülmektedir. Direkt K^+ kaybı özellikle ishalde daha belirgindir.

Metabolik alkaloz;

- intraselüler K^+ şifti,
- bikarbonatüriye bağlı renal K^+ atılımı
- sekonder hiperaldosteronizm (hipovolemi varlığında)

mekanizmalarıyla hipokalemiye neden olmaktadır [117].

2.7.2.1.5 Renal potasyum kaybı

Hipokaleminin en sık nedeni renal K^+ kaybıdır. İlaçlar, mineralokortikoid fazlalığı, nefropatiler, magnezyum eksikliği, adrenal hormonlar ve diyabetik ketoasidoz (DKA) temel nedenler olarak gösterilebilir [118].

DKA'da ozmotik diürez, kusma ve sekonder hiperaldosteronizme bağlı hipokalemi gözlenebilir [119].

Aldosteron temel K^+ düzenleyici hormondur. Primer ve sekonder hiperaldosteronizmde veya fludrokortizon uygulanmasında K^+ kaybı olmaktadır [120]. Cushing sendromu ve kortikosteroid tedavisinde de hipokalemi gözlenebilmektedir [121].

Hipomagnezemi refrakter hipokalemiye neden olmaktadır. Magnezyum ROMK kanallarını inhibe eder, hipomagnezemi durumunda bu inhibisyon azalır toplayıcı kanallardan K^+ sekresyonu artar [122].

Proksimal ve distal renal tübüler asidoz (RTA) durumlarında da renal K^+ kaybı olmaktadır [123].

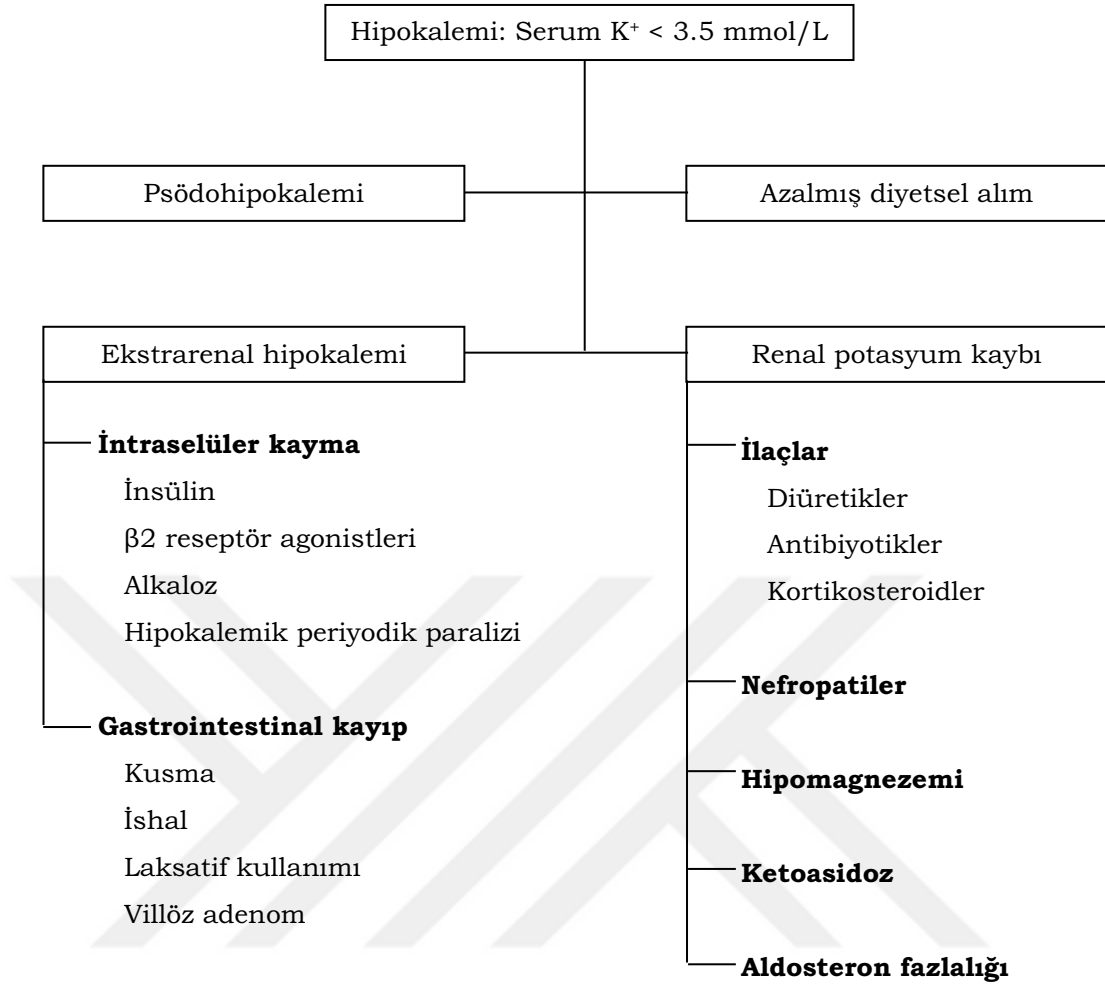
Nadir görülen Bartter's, Gitelman's ve Liddle's sendromlarında da hipokalemi gözlenmektedir [124].

Amfoterisin B, antipsödomonal antibiyotikler (karbenisilin) ve yüksek doz penisilin de hipokalemiye neden olabilmektedir [125].

Tiyazidler ve loop diüretikleri, distal akış artışına ve buna bağlı sekonder hiperaldosteronizme bağlı olarak hipokaleminin yaygın nedenlerindendir [112].

Tiyazid grubu diüretikler ise distal tubulde sodyum ve klorür geri emilimini azaltırlar. Toplayıcı kanala ulaşan Na^+ 'dan zengin filtrat, potasyum salgısında artışa neden olmaktadır ve hipokalemi gelişebilmektedir [126].

Furosemid gibi loop diüretikleri henle kulpunda $Na^+-K^+-2Cl^-$ kotransportunu güçlü bir şekilde bloke etmektedir. Fraksiyonel Na^+ atılımını yüksek seviyelere çıkarabilmekte, buna bağlı potasyum kaybını artırmaktadır [120].



Şekil 2.6: Hipokalemi etiyolojileri [127]

2.7.2.2 Hipokalemi Semptom ve Bulguları

Hipokaleminin belirtileri çoğunlukla serum K⁺ değeri <3 mmol/L olduğunda görülmektedir. Digital kullanımı gibi K⁺ seviyesinin hızlı düşmesine neden olan durumlarda da özellikle kardiyak semptomlar görülebilmektedir [128].

Hipokalemi kliniğinde daha çok halsizlik, yorgunluk, anoreksi, parestezi, kas krampları ve ödem gibi semptomlar görülmektedir [129].

Hipokalemide alt ekstremitelerden başlayıp üst ekstremitelere doğru ilerleyen kas güçsüzlüğü görülebilir. Nadir olsa da ciddi hipokalemide flask paralizi gelişebilmektedir [130].

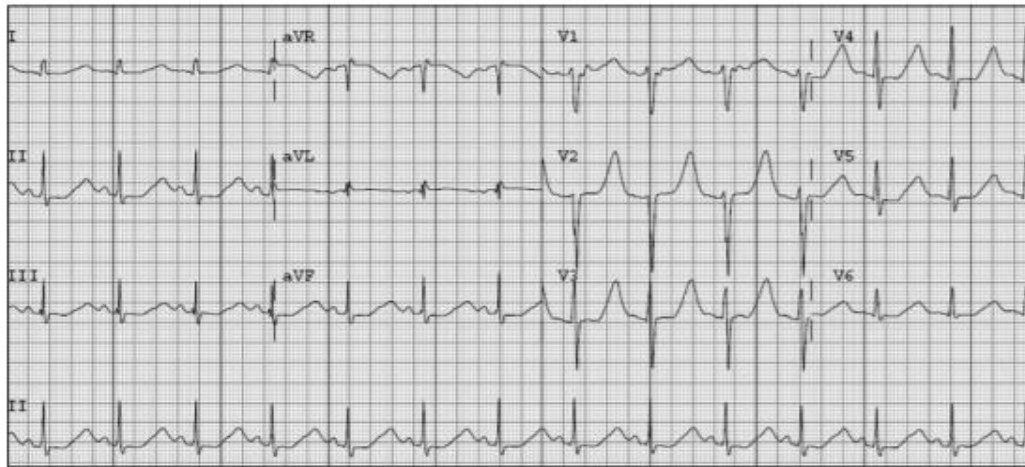
Poliüri, polidipsi, nefrojenik diyabetes insipitus (DI) tablosuna da neden olabilmektedir [131].

Hipokalemi, insülin sekresyonunda azalmaya bağlı olarak glukoz intoleransı ile ilişkilidir [132].

Psikoz, deliryum, halüsinasyonlar ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarla da hipokaleminin bağlantılı olduğu gösterilmiştir [133].

Tablo 2.4: Hipokalemi semptom ve bulguları [125]

Etkilenen sistemler	Semptom/Bulgular
Renal	Metabolik asidoz Rabdomiyoliz Tübülointerstisyel nefrit, Nefrojenik DI
Nöromuskuler	Bacak krampları, güçsüzlük, parezi Asendan paralizi
Gastrointestinal	Kabızlık, bulantı-kusma İleus
Respiratuar	Solunum yetmezliği
Kardiyovaskuler	EKG değişiklikleri, Kardiyak aritmiler Kalp yetmezliği



Şekil 2.7: Serum K⁺ seviyesi:1.6 mmol/L olan bir hastaya ait EKG örneği [134].

Gözlenen değişiklikler:

- T dalgasının amplitüdünde azalma ve inversiyon
- ST segment depresyonu
- Belirgin U dalgaları
- Uzun QT intervali

2.7.2.3 Hipokalemi Tedavisi

Tablo 2.5: Hipokalemi tedavisi ve öneriler [125]

Hipokalemi şiddeti	Tedavi	Öneriler
Hafif (3.0-3.4 mmol/L)	Potasyum tabletleri (72 mmol/gün) veya I.V. potasyum infüzyonu (75 mmol/gün)	- Genelde asemptomatiktir. - Günlük K⁺ seviyesi izlemi gereklidir.
Orta (2.5-2.9 mmol/L)	Potasyum tabletleri (96 mmol/gün) veya I.V. potasyum infüzyonu (100 mmol/gün)	- Asemptomatik veya hafif semptomatik. - Günlük K⁺ seviyesi izlemi gereklidir.
Şiddetli (<2.5 mmol/L veya semptomatik)	I.V. replasman (1 L 0.9% NaCl içinde 40 mmol KCL)	- Standart infüzyon hızı:10 mmol/s - Maksimum infüzyon hızı:20 mmol/s - Magnezyum seviyesi kontrol edilmelidir.

2.8 COVID-19 VE HİPOKALEMİ

COVID-19 hastalarında görülen hipokaleminin olası nedenleri şöyledir:

2.8.1 Artmış Raas Aktivitesi

SARS-CoV-2'nin ACE-2 reseptörüne bağlanmasıyla ACE-2 aktivitesi bloke edilir ve böylelikle enzim ekspresyonu azalır [135]. RAAS (Renin anjiyotensin aldosteron sistemi) aktivitesinde artışa neden olan bu durum idrarla potasyum kaybına neden olmaktadır [136]. Artmış RAAS aktivitesine bağlı aldosteron sentezi artışıyla ENaC aktivitesinde indüklenme gerçekleşir. Bu durum epitelyal hücrelerden potasyum kaybına neden olmaktadır [137].

2.8.2 Gastrointestinal Sistem Kayıpları

COVID-19 hastalığında görülen semptomlardan olan kusma ve ishale bağlı hipokalemi görülmektedir [138]. Hastalığın tedavisinde kullanılan lopinavir/ritonavir'in gastrointestinal sistem yan etkilerine bağlı hipokalemi gelişebileceği öne sürülmüştür fakat bu gastrointestinal semptomların hastalığa atfedilebileceği de söylenmektedir [139].

2.8.3 Metabolik/Respiratuar Alkaloz

Yüksek aldosteron düzeyi nedeniyle, renal tübüler hücrelerden H^+ iyon kaybına bağlı metabolik alkaloz görülebilmektedir [140, 141]. Metabolik alkalozda görülen hücre içi K^+ şifti ve bikarbonatüriye bağlı renal K^+ atılımı mekanizmalarıyla hipokalemi gelişebilmektedir [142].

Hastalarda görülen hipoksiye bağlı hiperventilasyonda da respiratuar alkaloz gelişmektedir. Bu durum intraselüler K^+ şiftini artırmaktadır [12].

2.8.4 Renal Kayıplar

SARS-CoV-2; direkt böbrek parankim enfeksiyonu ve sekonder endotel hasarı yapmaktadır. Virüs doğrudan renal tübüler epitel ve podositleri etkileyerek proteinüri ve akut böbrek hasarına neden olabilmektedir [143]. COVID-19 ilişkili tubulopatiye bağlı renal potasyum kaybı hipokalemiye neden olmaktadır [144].

2.8.5 Alım Azlığı

Hipoksiye bağlı sürekli oksijen maskesi kullanma ihtiyacı, oral potasyum alımında azalmaya neden olmaktadır [12].

2.8.6 Virüsün Nörodejeneratif Etkisi

ADH (Antidiüretik hormon), hipotalamusta paraventriküler nükleustan (PVN) ve supraoptik nükleustan (SON) salgılanmaktadır. Bu nükleusların viral aracılı nörodejenerasyon ve nöroenflamasyonuna bağlı disfonksiyonunda aşırı üriner potasyum kaybı ve buna bağlı hipokalemi gelişebilmektedir [145].

2.8.7 İlaç Tedavisi

COVID-19 hastalığı tedavisinde kullanılan tedavilerden kortikosteroidlerin hipokalemiye neden olabildiği gösterilmiştir [146].

Remdesivir kullanımında görülen yan etkilerden birinin de hipokalemi olduğu 2020 yılında yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [147].

Kullanılan inhaler β -2 agonist ilaçların da hipokalemiye neden olabildiği bilinmektedir [118].

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Mart 2020 ve Eylül 2021 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde COVID-19 pnömonisi tanısıyla yatan 18 yaş ve üzeri, GFR değeri %60 ve üstü olan hastalar alındı. Çalışma için yerel etik kurul onayı (Tarih:08.09.2021 karar no:2021/0454) alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyuldu.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- COVID-19 pnömonisi tanısıyla hastaneye yatarak tedavi edilmiş olması
- 18 yaş üzerinde olması
- Hastaneye yatışı esnasında yoğun bakım ünitesi ihtiyacının olmaması

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Bilinen kronik böbrek yetmezliği tanısı olması

Çalışma Tasarımı

Çalışmamız; çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 18 yaş üzeri 300 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Bu hastaların yaşları, cinsiyetleri, eşlik eden hastalıkları (DM, HT, KVH), düzenli olarak kullandıkları ilaçları (diüretik, kortikosteroid, insülin, beta 2 agonist, ACE-İ/ARB, beta bloker, digoksin, antipsikotik ilaçlar), kusma/ishal varlığı, hipomagnezemi varlığı, hipokalemi varlığı, hastanede yatış süreleri, taburculuk/ölüm sonlanımları sorgulandı.

Bilinen kronik hastalıkları, hastane bilgi sistemi yönetimi sistemindeki kayıtları incelenerek kaydedildi.

Düzenli olarak kullandıkları ilaçlar ise hastane bilgi yönetimi sistemi ve Sağlık Bakanlığı doktor bilgi bankası kayıtlarına bakılarak not edildi.

Hastaların yatışlarının 1-5. günleri arasında bakılan herhangi bir magnezyum değerinden en az bir tanesinin <1.6 mmol/L olması durumunda hastada hipomagnezemi varlığı, yatışlarının 1-5. günleri arasında bakılan 5 potasyum değerinden en az 3 tanesinin <3.5 mmol/L olması durumunda ise hipokalemi varlığı kabul edildi.

İstatistiksel İncelemeler

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenlerden parametrik test varsayımlarını sağlayanlar ortalama±standart sapma (SD), sağlamayanlar medyan (en küçük ve en büyük) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher Exact veya Fisher-Freeman-Halton Exact Test kullanılmış, Yates ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığından dolayı iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenler ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve tek değişkenli analizlerde $p<0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. Yaşam olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edilmiş ve değişken düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından fark olup olmadığını görmek için log-rank testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

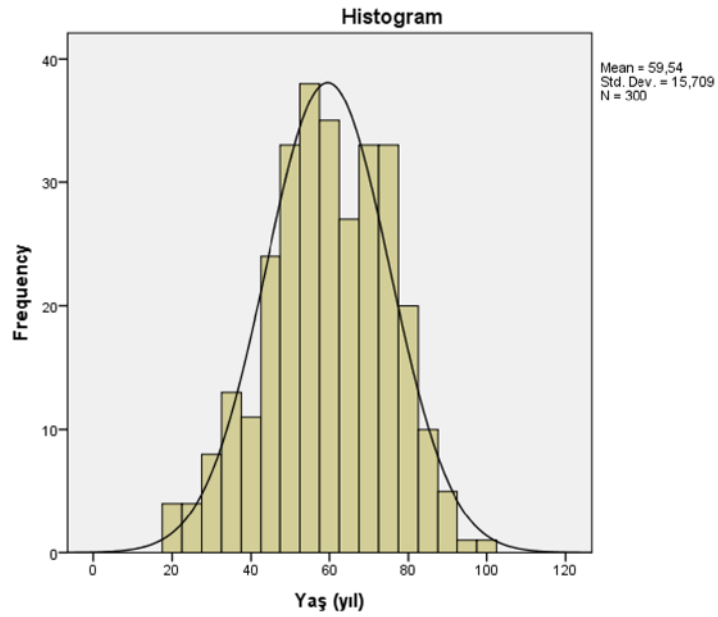
BULGULAR

Çalışmaya yarısı kadın diğer yarısı erkek olmak üzere toplam 300 hasta dâhil edilmiştir. Tüm hastaların yaş ortalaması $59,54 \pm 15,70$, ortalanca yaş 59 olarak hesaplanmıştır. Yaşı en küçük olan hasta 20, en büyük olan hasta 101 yaşındadır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Demografik özellikler

Değişken (n:300)	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)
Cinsiyet		
Kadın	150	50,0
Erkek	150	50,0
Yaş (yıl)	$59,54 \pm 15,70$	59 (20-101)

Hastaların yaş dağılım histogramı grafik 2 ile gösterilmiştir.



Grafik 4.1: Hastaların yaş dağılım histogramı

Hastaların ek hastalık durumları analiz edilmiş ve bulgular tablo 7 ile sunulmuştur. Yapılan analizlere göre DM hastalığı olan 101 kişi (%33,7), HT hastalığı olan 161 kişi (%53,7) ve KVH olan 111 kişi (%37,0) bulunmaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Ek hastalıklar

Değişken (n:300)	N	%
DM		
Yok	199	66,3
Var	101	33,7
HT		
Yok	139	46,3
Var	161	53,7
KVH		
Yok	189	63,0
Var	111	37,0

Hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde 106 kişinin (%35,3) diüretik, 63 kişinin (%21,0) kortikosteroid, 35 kişinin (%11,7) insülin, 101 kişinin (%33,7) ACE-İ/ARB, 53 kişinin (%17,7) beta bloker, 1 kişinin (%0,3) digoksin ve 9 kişinin (%3,0) antipsikotik kullandığı tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Kullanılan ilaçlar

Değişken (n:300)	n	%
Diüretik		
Yok	194	64,7
Var	106	35,3
Kortikosteroid		
Yok	237	79,0
Var	63	21,0
İnsülin		
Yok	265	88,3
Var	35	11,7
Beta 2 agonist		
Yok	223	74,3
Var	77	25,7
ACE-i/ARB		
Yok	199	66,3
Var	101	33,7
Beta bloker		
Yok	247	82,3
Var	53	17,7
Digoksin		
Yok	299	99,7
Var	1	0,3
Antipsikotik		
Yok	291	97,0
Var	9	3,0

Kusma/ishal görülen 50 (%16,7), hipomagnezemi görülen 51 (%17,0) ve hipokalemi görülen 57 (%19,0) hasta olmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Bulgular

Değişken (n:300)	n	%
Kusma/ishal		
Yok	250	83,3
Var	50	16,7
Hipomagnezemi		
Yok	249	83,0
Var	51	17,0
Hipokalemi		
Yok	243	81,0
Var	57	19,0

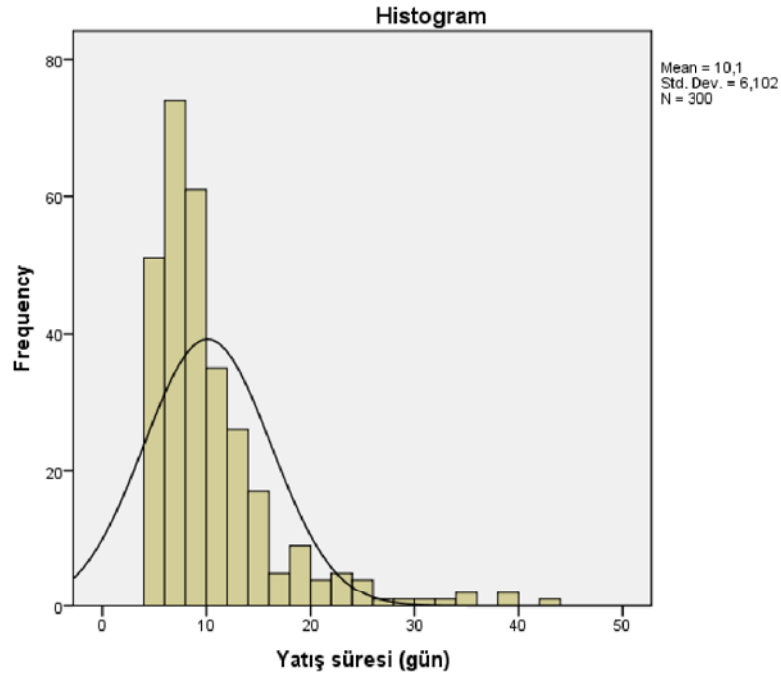
Sonuç olarak tüm hastaların 284'ü (%94,7) taburcu olurken, 16'sı (%5,3) ölmüştür (Grafik 3). Hastanede yatış süreleri ortalama $10,10 \pm 6,10$ gün olarak hesaplanmıştır. En kısa yatış süresi 5, en uzun yatış süresi 43 gün olmuştur (Grafik 4.2, Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Son durum ve yatış gün sayısı

Değişken (n:300)	n / Ort±sd	% / Ortanca (min-maks)
Son durum		
Taburcu	284	94,7
Ölüm	16	5,3
Yatış gün sayısı	10,10±6,10	8 (5-43)



Grafik 4.2: Son durum



Grafik 4.3: Yatış gün sayısı histogramı

Hastalarda tespit edilen hipokalemi varlığı ile bağımsız değişkenlerin ilişkisi analiz edilmiş ve bulgular tablo 10 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre hipokalemi görülen hastaların %57,9'u kadın, %42,1'i erkektir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,185$). Hipokalemisi olmayan hastaların ortalama yaşları 58 (min-max:20-96) iken hipokalemisi olan hastaların ortalama yaşları 67 (min-max:20-101) olarak hesaplanmıştır. Hipokalemisi olan hastaların yaşları olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,012$). Ek hastalıklar açısından incelendiğinde DM ($p=0,999$), HT ($p=0,193$) ve KVH ($p=0,781$) varlığı ile hipokalemi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Kullanılan ilaçlardan yalnızca diüretik kullanımı hipokalemi ile ilişkili bulunmuştur. Hipokalemisi olan hastaların %47,4'ünde diüretik kullanımı var iken hipokalemisi olmayan hastalarda bu oran %32,5 ile daha düşük bulunmuştur ($p=0,035$). Hipokalemi olan ve olmayan hastalarda kortikosteroid, insülin, beta bloker, ACE-İ/ARB, antipsikotik gibi diğer ilaçların kullanım oranları istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Kusma/ishal görülme oranı hipokalemi olmayan hastalarda %15,2, olan hastalarda 22,8'dir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p=0,236$). Hipomagnezemi görülme oranı ise hipokalemi olmayan hastalarda %15,6, olan hastalarda 22,8'dir ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p=0,271$). Hastaların son durumları incelendiğinde son durum ile hipokalemi varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Hipokalemi olmayan hastalarda ölüm oranı %3,3 iken hipokalemi olan hastalarda bu oran %14,0'e çıkmaktadır ($p=0,003$). Yatış süresi de yine hipokalemi olan hastalarda olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (11(5-43) ve 8(5-38)) ($p<0,001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Hipokalemi varlığı ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki

Değişken (n:300)	Hipokalemi		p
	Yok (n:243)	Var (n:57)	
Cinsiyet			
<i>Kadın</i>	117(48,1)	33(57,9)	0,185
<i>Erkek</i>	126(51,9)	24(42,1)	
Yaş (yıl)	58(20-96)	67(20-101)	0,012
Ek Hastalıklar			
<i>DM</i>	82(33,7)	19(33,3)	0,999
<i>HT</i>	126(51,9)	35(61,4)	0,193
<i>KVH</i>	89(36,6)	22(38,6)	0,781
İlaçlar			
<i>Diüretik</i>	79(32,5)	27(47,4)	0,035
<i>Kortikosteroid</i>	53(21,8)	10(17,5)	0,595
<i>İnsülin</i>	27(11,1)	8(14,0)	0,697
<i>Beta 2 agonist</i>	63(25,9)	14(24,6)	0,965
<i>ACE-İ/ARB</i>	78(32,1)	23(40,4)	0,235
<i>Beta bloker</i>	45(18,5)	8(14,0)	0,545
<i>Digoksin</i>	1(0,4)	0(0,0)	0,999
<i>Antipsikotik</i>	7(2,9)	2(3,5)	0,999
Bulgular			
<i>Kusma/ishal</i>	37(15,2)	13(22,8)	0,236
<i>Hipomagnezemi</i>	38(15,6)	13(22,8)	0,271
Son durum			
<i>Taburcu</i>	235(96,7)	49(86,0)	0,003
<i>Ölüm</i>	8(3,3)	8(14,0)	
Yatış gün sayısı	8(5-38)	11(5-43)	<0,001

Bulgular medyan (min-maks) veya n (%sütun) ile verilmiştir. Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Hipokalemi varlığını etkileyen bağımsız risk faktörleri tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Yapılan analizlere göre yaşta bir birimlik artışın hipokalemi varlığını 1,02 kat (OR: 1,023; %95 CI 1,004-1,043; p=0,019), yatış gün sayısında bir birimlik artışın hipokalemi varlığını 1,11 kat (OR: 1,112; %95 CI:1,063-1,164; p<0,001) artırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca hipokalemi görülme olasılığı diüretik kullananlarda 1,86 kat (OR: 1,868; %95 CI: 1,041-3,354; p=0,036) daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak ölen hastalarda hipokalemi varlığı taburcu olan hastalara göre 4,79 kat (OR: 4,796; %95 CI; 1,717-13,396; p=0,003) daha fazla bulunmuştur. Cinsiyet, ek hastalıklar, diüretik dışındaki ilaçlar ve bulgular hipokalemi varlığı ile ilişkili

bulunmamıştır. Lojistik regresyonda tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan ve p değeri 0,2'den küçük olan faktörler ile bir model oluşturularak çok değişkenli analiz yapılmıştır. Analiz sonucunda kusma/ishal (OR: 2,296; %95 CI: 1,063-4,961; p=0,034) ve yatış gün sayısı (OR: 1,108; %95 CI: 1,054-1,164; p<0,001) hipokalemi varlığı ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Hipokalemi varlığını etkileyen faktörler

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Cinsiyet				
<i>Erkek</i>	Referans	-	Referans	-
<i>Kadın</i>	1,481(0,827-2,652)	0,187	1,838(0,952-3,546)	0,070
Yaş (yıl)	1,023(1,004-1,043)	0,019	1,017(0,994-1,040)	0,158
Ek Hastalıklar				
<i>DM</i>	0,982(0,533-1,810)	0,953		
<i>HT</i>	1,477(0,819-2,664)	0,195	0,740(0,297-1,844)	0,518
<i>KVH</i>	1,088(0,601-1,969)	0,782		
İlaçlar				
<i>Diüretik</i>	1,868(1,041-3,354)	0,036	1,742(0,719-4,219)	0,219
<i>Kortikosteroid</i>	0,763(0,361-1,611)	0,478		
<i>İnsülin</i>	1,306(0,560-3,049)	0,537		
<i>Beta 2 agonist</i>	0,930(0,477-1,814)	0,930		
<i>ACE-İ/ARB</i>	1,431(0,790-2,591)	0,237		
<i>Beta bloker</i>	0,718(0,318-1,622)	0,426		
<i>Digoksin</i>	-	-		
<i>Antipsikotik</i>	1,226(0,248-6,064)	0,803		
Bulgular				
<i>Kusma/ishal</i>	1,645(0,808-3,349)	0,170	2,296(1,063-4,961)	0,034
<i>Hipomagnezemi</i>	1,594(0,784-3,239)	0,197	1,022(0,462-2,262)	0,957
Son durum				
<i>Taburcu</i>	Referans	-	Referans	-
<i>Ölüm</i>	4,796(1,717-13,396)	0,003	2,657(0,790-8,943)	0,114
Yatış gün sayısı	1,112(1,063-1,164)	<0,001	1,108(1,054-1,164)	<0,001

Tek değişkenli analizde p<0,2 çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir (Nagelkerke R Square:0,192).

Mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Yapılan analizlere göre hipokalemi varlığının mortaliteyi 4,79 kat (OR: 4,796; %95 CI: 1,717-13,396; p=0,003), yatış gün sayısında bir birimlik artışın mortaliteyi 1,14 kat (OR: 1,147; %95

CI: 1,083-1,214; $p<0,001$) artırdığı tespit edilmiştir. Diğer bağımsız değişkenler mortalite ile ilişkili bulunmamıştır. Lojistik regresyonda tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan ve p değeri 0,2'den küçük olan faktörler ile bir model oluşturularak çok değişkenli analiz yapılmıştır. Analiz sonucunda yatış gün sayısı (OR: 1,131; %95 CI: 1,062-1,205; $p<0,001$) mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çoklu regresyon analiz sonuçlarına göre hipokalemi varlığının mortaliteyi 2,42 kat (OR: 2,427; %95 CI: 0,719-8,198; $p=0,153$) artırdığı tespit edilmiştir ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Mortaliteyi etkileyen faktörler

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	P
Cinsiyet				
Erkek	2,295(0,777-6,774)	0,133	2,420(0,725-8,075)	0,151
Kadın	Referans	-	Referans	-
Yaş (yıl)	1,035(1,000-1,072)	0,052	1,024(0,977-1,072)	0,322
Ek Hastalıklar				
DM	0,890(0,301-2,635)	0,834		
HT	2,718(0,856-8,630)	0,090	2,425(0,624-9,428)	0,201
KVH	1,757(0,640-4,822)	0,274		
İlaçlar				
Diüretik	1,898(0,691-5,211)	0,214		
Kortikosteroid	1,771(0,592-5,298)	0,307		
İnsülin	1,817(0,491-6,723)	0,371		
Beta 2 agonist	1,800(0,632-5,129)	0,271		
ACE-İ/ARB	1,194(0,421-3,383)	0,739		
Beta bloker	1,599(0,495-5,165)	0,433		
Digoksin	-	-		
Antipsikotik	2,300(0,270-19,604)	0,446		
Bulgular				
Kusma/ishal	-	-		
Hipomagnezemi	1,681(0,520-5,438)	0,386		
Hipokalemi	4,796(1,717-13,396)	0,003	2,427(0,719-8,198)	0,153
Yatış gün sayısı	1,147(1,083-1,214)	<0,001	1,131(1,062-1,205)	<0,001

Tek değişkenli analizde $p<0,2$ çıkan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir (Nagelkerke R Square:0,284).

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Biz bu çalışmada hipokaleminin; mortalite ve hastane yatış süresi ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna vardık.

Çalışmamızın 150 kadın, 150 erkek hasta sayısı ile cinsiyet açısından homojen bir dağılıma sahip olması daha objektif sonuçlar edinmemize katkı sağlamaktadır.

Yaş ortalamasının $59,54 \pm 15,70$ olması nedeniyle çalışmamız, diğer çalışmalara [12, 138] kıyasla daha genç bir popülasyona sahiptir. Bu durum da ileri yaşla birlikte artan morbidite ve mortalite riskinden bağımsız değerlendirme yapabilmemize olanak vermektedir.

Çalışmamızda hipokalemi sıklığı (%19,0), 276 hasta ile yapılan başka bir çalışmadaki [148] hipokalemi frekansı ile (%15,8) benzer bulunmuştur.

Hipokaleminin ileri yaşlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir [149]. Çalışmamızda da hipokalemisi olan hastaların yaşlarının, olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Hipokaleminin özellikle 65 yaş ve üzeri kadın cinsiyette daha sık görüldüğü gösterilmiştir [149]. Çalışmamızda cinsiyet ve hipokalemi gelişimi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durumu, hastalarımızın ağırlıklı olarak genç yaş aralığında olmalarıyla açıklayabiliriz.

Diüretik ilaç kullanımının renal potasyum kaybına neden olarak hipokalemi gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir [125]. Diüretik (özellikle tiazid grubu) kullanan hastalarda hipokalemi riskinin 11 kat arttığı, Rodenburg ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiştir [150]. Bizim çalışmamızda da

literatürle uyumlu olarak; COVID-19 hastalarında diüretik kullanımının hipokalemiyle bağlantılı olduğu gözlenmiştir.

Gastrointestinal sistem aracılığıyla potasyum kaybı hipokalemi nedenlerinden biri olup [125] çalışmamız sonucunda da kusma/ishal varlığının hipokalemi gelişimi açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda da ilaca bağlı (lopinavir/ritonavir) veya virüsün sitopatik etkisine bağlı kusma/ishal ile hipokalemi gelişebileceği belirtilmektedir [12, 151].

Çalışma popülasyonundaki komorbiditelerden DM, HT ve KVB varlığı ile hipokalemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. İslam ve ark. yaptığı çalışmada da, COVID-19 hastalarında DM, HT ve KVB olanlarda olmayanlara kıyasla hipokalemi arasında fark gösterilmemiştir [138].

Çalışmamızda yer alan hastaların antipsikotik ilaç ve digoksin kullanımı ile hipokalemi gelişimi arasında anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır. Hipokalemik etkisi bilinen bu ilaçların yapılan başka çalışmalarda da beklenen etkisinin gözlenmediği bildirilmiştir [11, 12]. Hasta grubumuzda bu iki grup ilacı kullanma oranları çok düşük olmakla birlikte daha güvenilir netice için geniş kapsamlı bir çalışma önerilmektedir.

Özellikle loop ve tiazid grubu diüretik kullanan hastalarda hipokalemiye eşlik eden magnezyum eksikliği olup hipomagnezemi varlığında tedaviye direnç gelişmektedir [152]. Çalışmamızda; COVID-19 hastalarında hipomagnezemi varlığı ile hipokalemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Özellikle diüretik ilaç kullanan hastalar ile yapılacak bir çalışma ile bu bağlantı daha doğru değerlendirilebilir.

Beta bloker ilaçların potasyum düzeyini artırıcı etkisi [153] bilinmekle birlikte çalışmamızda hipokalemi ile beta boker kullanımı arasında bağlantı bulunmamıştır.

Aynı şekilde ACE-İ/ARB kullanan ve kullanmayan COVID-19 hastalarında hipokalemi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Alfano ve ark. yaptıkları çalışmada da ACE-İ/ARB kullanımı ile hipokalemi arasında bağlantı gösterilmemiştir [12]. Bu hastalarda hipokaleminin daha az sıklıkla

görülmelerini beklememize rağmen bu sonuca ulaşamamızın nedenini; COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların (kortikosteroid, beta-2 agonist, lopinavir/ritonavir) çoğunlukla potasyum düzeyini düşürücü etkisinin olmasına bağlayabiliriz.

COVID-19 hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmayla [12] uyumlu olarak çalışmamızda kortikosteroid, insülin, beta-2 agonist ilaç kullananlar ile kullanmayanlar arasında hipokalemi gelişimi açısından fark gözlenmemiştir.

Hipokalemi; özellikle altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde kardiyak aritmiler, paralizi ve rabdomiyoliz gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir [154, 155]. Hipokalemi; QTc intervalinin uzamasına neden olarak Torsades de Pointes gelişmesine ve ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir [156]. Hipokalemi, hiperkalemiye kıyasla ventriküler fibrilasyon riskinin 5 kat yüksek olduğu gösterilmiştir [157]. Çalışmamızda; hipokalemi olmayan hastalarda ölüm oranı %3,3 iken hipokalemi olan hastalarda bu oran %14,0 olup ölüm sonlanımı ile hipokalemi varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca hipokalemi varlığında mortalitenin 4,79 kat arttığı tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarında ölüm oranı ile hipokalemi arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir [12].

Hipokalemisi olan hastalarda hastane yatış süreleri, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada da hipokalemisi olan hastaların daha yüksek SOFA (Ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru) skoruna sahip olup yatış sürelerinin de daha uzun olduğu belirtilmektedir [12].

Çalışmamızın kısıtlılıklarına değinecek olursak;

Potasyumun, kan basıncı regülasyonunda önemli rol oynadığı bilinmekte olup hastaların yatış sürelerince takip edilen geriye dönük kan basıncı değerlerine ulaşamamıştır.

Hipokaleminin hastalardaki aritmi etkisi, geriye dönük EKG kayıtlarına ulaşamadığı için değerlendirilememiştir.

Hastaların morbidite ve mortalite durumlarını daha net değerlendirebileceğimiz BMI, sigara kullanımı ve kan lipid değerlerine ulaşamamıştır.

Hipokalemlerini ilişkilendirebileceğimiz metabolik alkaloz gibi durumlar, geriye dönük kan gazı kayıtlarına ulaşamadığı için değerlendirilememiştir.

5.2 SONUÇLAR

1. COVID-19 hastalarında hipokalemi varlığı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
2. Hipokalemi olan COVID-19 hastalarının yaşlarının, olmayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemledik.
3. Ek hastalıkları incelendiğinde HT, DM ve KVH varlığının hipokalemi gelişimi ile anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.
4. Diüretik grubu ilaç kullanan hastalarda kullanmayanlara kıyasla hipokalemi gelişimi daha yüksek saptandı.
5. Hipokalemi olan ve olmayan hastalarda kortikosteroid, insülin, beta-2 agonist, beta bloker, ACE-İ/ARB, digoksin ve antipsikotik kullanım oranları istatistiksel olarak benzer bulundu.
6. Hastaların semptomlarından kusma/ishal varlığı, hipokalemi gelişimi ile ilişkili bulundu.
7. Hipomagnezisi olan hastalar ile olmayanlar arasında hipokalemi varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı.
8. Hipokalemi olan COVID-19 hastalarında ölüm oranının, olmayanlara kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı.
9. Hipokalemi varlığının mortaliteyi 4,79 kat artıran bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edildi.
10. Hastane yatış sürelerine bakıldığında, hipokalemi olan hastaların olmayanlara kıyasla daha uzun süreli hastane yatışları olduğu saptandı.

Kaynaklar

1. Commission, W.M.H., *Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City*. Wuhan Municipal Health Commission: Wuhan City health committee, 2019.
2. Lu, R., et al., *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*. The lancet, 2020. **395**(10224): p. 565-574.
3. Zhou, P., et al., *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. nature, 2020. **579**(7798): p. 270-273.
4. He, F., Y. Deng, and W. Li, *Coronavirus disease 2019: What we know?* J Med Virol, 2020. **92**(7): p. 719-725.
5. Guan, W.J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
6. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. The lancet, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
7. Gallo Marin, B., et al., *Predictors of COVID-19 severity: A literature review*. Rev Med Virol, 2021. **31**(1): p. 1-10.
8. Beyerstedt, S., E.B. Casaro, and É.B. Rangel, *COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2021: p. 1-15.
9. Nomura, N., W. Shoda, and S. Uchida, *Clinical importance of potassium intake and molecular mechanism of potassium regulation*. Clinical and experimental nephrology, 2019. **23**(10): p. 1175-1180.

10. Weaver, C.M., *Potassium and health*. Advances in Nutrition, 2013. **4**(3): p. 368S-377S.
11. Unwin, R.J., F.C. Luft, and D.G. Shirley, *Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective*. Nat Rev Nephrol, 2011. **7**(2): p. 75-84.
12. Alfano, G., et al., *Hypokalemia in Patients with COVID-19*. Clinical and experimental nephrology, 2021. **25**(4): p. 401-409.
13. Zhu, N., et al., *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med, 2020. **382**(8): p. 727-733.
14. Sanche, S., et al., *High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*. Emerg Infect Dis, 2020. **26**(7): p. 1470-1477.
15. Huang, L., et al., *Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study*. J Infect, 2020. **80**(6): p. e1-e13.
16. A, U.D., et al., *COVID-19 Epidemiyolojisi: Pandemiden Ne Öğrendik*. J Biotechnol and Strategic Health Res, 2020. **1**: p. 29- 36.
17. Stokes, E.K., et al., *Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020. **69**(24): p. 759-765.
18. Wang, D., et al., *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. Jama, 2020. **323**(11): p. 1061-1069.
19. Liu, K., et al., *Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province*. Chin Med J (Engl), 2020. **133**(9): p. 1025-1031.

20. Yang, X., et al., *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study*. Lancet Respir Med, 2020. **8**(5): p. 475-481.
21. Chen, H., et al., *Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records*. Lancet, 2020. **395**(10226): p. 809-815.
22. Havers, F.P., et al., *Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020*. JAMA Intern Med, 2020.
23. Li, R., et al., *Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2)*. Science, 2020. **368**(6490): p. 489-493.
24. Li, Q., et al., *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia*. N Engl J Med, 2020. **382**(13): p. 1199-1207.
25. Chiu, W.K., et al., *Severe acute respiratory syndrome in children: experience in a regional hospital in Hong Kong*. Pediatr Crit Care Med, 2003. **4**(3): p. 279-83.
26. Meyerowitz, E.A., et al., *Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors*. Ann Intern Med, 2021. **174**(1): p. 69-79.
27. van Doremalen, N., et al., *Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1*. N Engl J Med, 2020. **382**(16): p. 1564-1567.
28. Chen, W., et al., *Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity*. Emerg Microbes Infect, 2020. **9**(1): p. 469-473.
29. Wang, W., et al., *Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens*. Jama, 2020. **323**(18): p. 1843-1844.

30. Colavita, F., et al., *SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection*. Ann Intern Med, 2020. **173**(3): p. 242-243.
31. Cheung, K.S., et al., *Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis*. Gastroenterology, 2020. **159**(1): p. 81-95.
32. Zheng, S., et al., *Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study*. Bmj, 2020. **369**: p. m1443.
33. Zou, L., et al., *SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients*. N Engl J Med, 2020. **382**(12): p. 1177-1179.
34. Rijkers, G., et al., *Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections*. J Infect Dis, 2020. **222**(8): p. 1265-1269.
35. Tillett, R.L., et al., *Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study*. Lancet Infect Dis, 2021. **21**(1): p. 52-58.
36. Hasöksüz, M., S. Kiliç, and F. Saraç, *Coronaviruses and SARS-COV-2*. Turk J Med Sci, 2020. **50**(Si-1): p. 549-556.
37. Malik, Y.S., et al., *Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments*. Vet Q, 2020. **40**(1): p. 68-76.
38. Lam, T.T.-Y., et al., *Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins*. Nature, 2020. **583**(7815): p. 282-285.
39. Tyrrell, D.A. and M.L. Bynoe, *CULTIVATION OF A NOVEL TYPE OF COMMON-COLD VIRUS IN ORGAN CULTURES*. Br Med J, 1965. **1**(5448): p. 1467-70.
40. Yin, Y. and R.G. Wunderink, *MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia*. Respiriology, 2018. **23**(2): p. 130-137.

41. Gorbalenya, A.E., et al., *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group*. 2020.
42. Wu, A., et al., *Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China*. *Cell Host Microbe*, 2020. **27**(3): p. 325-328.
43. Zhou, P., et al., *Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin*. *BioRxiv*, 2020.
44. Shereen, M.A., et al., *COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses*. *J Adv Res*, 2020. **24**: p. 91-98.
45. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. *The lancet*, 2020. **395**(10229): p. 1054-1062.
46. Ko, J.Y., et al., *Risk factors for COVID-19-associated hospitalization: COVID-19-associated hospitalization surveillance network and behavioral risk factor surveillance system*. *medRxiv*, 2020.
47. Rosenthal, N., et al., *Risk factors associated with in-hospital mortality in a US national sample of patients with COVID-19*. *JAMA network open*, 2020. **3**(12): p. e2029058-e2029058.
48. Kim, L., et al., *Risk factors for intensive care unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identified through the US coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated hospitalization surveillance network (COVID-NET)*. *Clinical Infectious Diseases*, 2021. **72**(9): p. e206-e214.
49. Jin, J.-M., et al., *Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality*. *Frontiers in public health*, 2020. **8**: p. 152.
50. Kompaniyets, L., et al., *Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021*. *Prev Chronic Dis*, 2021. **18**: p. E66.

51. Zhu, L., et al., *Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes*. Cell metabolism, 2020. **31**(6): p. 1068-1077. e3.
52. Wu, D., et al., *The SARS-CoV-2 outbreak: what we know*. International Journal of Infectious Diseases, 2020. **94**: p. 44-48.
53. Aylward, B. and W. Liang, *Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. WHO-China Jt Mission Coronavirus Dis 2019, 2020. **2019**: p. 16-24.
54. Guan, W.-J., et al., *China medical treatment expert group for Covid-19*. Clinical characteristics of coronavirus disease, 2019: p. 1708-1720.
55. Duque, M.P., et al., *COVID-19 symptoms: a case-control study, Portugal, March–April 2020*. Epidemiology & Infection, 2021. **149**.
56. He, Y., *Translation: Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7): National Health Commission, National Administration of Traditional Chinese Medicine*. Infectious Microbes & Diseases, 2020.
57. Bohn, M.K., et al., *Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2020. **58**(7): p. 1037-1052.
58. Kurstjens, S., et al., *Rapid identification of SARS-CoV-2-infected patients at the emergency department using routine testing*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2020. **58**(9): p. 1587-1593.
59. García de Guadiana-Romualdo, L., et al., *Characteristics and laboratory findings on admission to the emergency department among 2873 hospitalized patients with COVID-19: the impact of adjusted laboratory tests in multicenter studies. A multicenter study in Spain (BIOCOVID-Spain study)*. Scand J Clin Lab Invest, 2021. **81**(3): p. 187-193.

60. Pourbagheri-Sigaroodi, A., et al., *Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis*. Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry, 2020. **510**: p. 475.
61. Kavsak, P.A., K. de Wit, and A. Worster, *Emerging key laboratory tests for patients with COVID-19*. Clinical biochemistry, 2020. **81**: p. 13.
62. Wang, T., et al., *Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19*. The Lancet, 2020. **395**(10228): p. e52.
63. Bozkurt, İ. and G.T. Keleş, *COVID-19 Hastalığı Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Laboratuvar Testleri*. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. **8**(2): p. 380-387.
64. Chen, T., et al., *Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study*. bmj, 2020. **368**.
65. Qin, C., et al., *Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China*. Clinical infectious diseases, 2020. **71**(15): p. 762-768.
66. Kermali, M., et al., *The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19-A systematic review*. Life sciences, 2020. **254**: p. 117788.
67. Henry, B.M., et al., *Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2020. **58**(7): p. 1021-1028.
68. Li, T., H. Lu, and W. Zhang, *Clinical observation and management of COVID-19 patients*. Emerging microbes & infections, 2020. **9**(1): p. 687-690.
69. Ognibene, A., et al., *Elevated monocyte distribution width in COVID-19 patients: The contribution of the novel sepsis indicator*. Clinica Chimica Acta, 2020. **509**: p. 22-24.

70. Lippi, G. and M. Plebani, *The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2020. **58**(7): p. 1063-1069.
71. Ruan, Q., et al., *Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China*. Intensive care medicine, 2020. **46**(5): p. 846-848.
72. Upadhyay, J., N. Tiwari, and M.N. Ansari, *Role of inflammatory markers in corona virus disease (COVID-19) patients: a review*. Experimental Biology and Medicine, 2020. **245**(15): p. 1368-1375.
73. Meisner, M., *Update on procalcitonin measurements*. Annals of laboratory medicine, 2014. **34**(4): p. 263-273.
74. Zaninotto, M., et al., *Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients*. Clinica Chimica Acta, 2020. **507**: p. 161-163.
75. Chenevier-Gobeaux, C., et al., *Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis*. Clinica chimica acta, 2015. **450**: p. 97-103.
76. Carpio, R., et al., *Utility of presepsin (sCD14-ST) as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department*. Clinica chimica acta, 2015. **450**: p. 169-175.
77. Ugajin, M., et al., *Impact of initial plasma presepsin level for clinical outcome in hospitalized patients with pneumonia*. Journal of thoracic disease, 2019. **11**(4): p. 1387.
78. Mehta, P., et al., *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*. The lancet, 2020. **395**(10229): p. 1033-1034.
79. Shoenfeld, Y., *Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning*. Autoimmunity reviews, 2020. **19**(6): p. 102538.
80. Kernan, K.F. and J.A. Carcillo, *Hyperferritinemia and inflammation*. Int Immunol, 2017. **29**(9): p. 401-409.

81. Ruscitti, P., et al., *Severe COVID-19, another piece in the puzzle of the hyperferritinemic syndrome. An immunomodulatory perspective to alleviate the storm.* Frontiers in immunology, 2020. **11**: p. 1130.
82. DORUK, Ö.G., M. ÖRMEN, and P. TUNCEL, *COVID-19’da biyokimyasal ve hematolojik parametreler.*
83. Danwang, C., et al., *A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19).* Biomarker research, 2020. **8**(1): p. 1-13.
84. Chasouraki, A.M., et al., *Acute Myocarditis Related to COVID-19: Comparison to SARS and MERS.* SN Comprehensive Clinical Medicine, 2020: p. 1-7.
85. Lang, J.P., et al., *A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist.* American heart journal, 2020. **226**: p. 29-44.
86. Violi, F., R. Cangemi, and C. Calvieri, *Pneumonia, thrombosis and vascular disease.* Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2014. **12**(9): p. 1391-1400.
87. Salabei, J.K., et al., *COVID-19 Coagulopathy: Current knowledge and guidelines on anticoagulation.* Heart & Lung, 2021.
88. Bohn, M.K., et al., *Pathophysiology of COVID-19: mechanisms underlying disease severity and progression.* Physiology, 2020. **35**(5): p. 288-301.
89. Giannis, D., I.A. Ziogas, and P. Gianni, *Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past.* Journal of Clinical Virology, 2020. **127**: p. 104362.
90. Chaudhary, R., et al., *Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients.* Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes, 2021. **5**(2): p. 388-402.
91. Lv, W., et al., *Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Kidney Injury.* J Urol, 2020. **204**(5): p. 918-925.

92. Hunt, R.H., et al., *COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist*. Dig Dis, 2021. **39**(2): p. 119-139.
93. Pourfridoni, M., et al., *Fluid and Electrolyte Disturbances in COVID-19 and Their Complications*. Biomed Res Int, 2021. **2021**: p. 6667047.
94. Stone, M.S., L. Martyn, and C.M. Weaver, *Potassium Intake, Bioavailability, Hypertension, and Glucose Control*. Nutrients, 2016. **8**(7).
95. O'Dell, B.L. and R.A. Sunde, *Handbook of nutritionally essential mineral elements*. 1997: CRC Press.
96. Appel, J., et al., *Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate*. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington, DC: National Academies Press, 2005. **16**: p. 151.
97. Weaver, C.M., *Potassium and health*. Adv Nutr, 2013. **4**(3): p. 368s-77s.
98. Palmer, B.F. and D.J. Clegg, *Physiology and pathophysiology of potassium homeostasis*. Adv Physiol Educ, 2016. **40**(4): p. 480-490.
99. Cardozo, D., *An intuitive approach to understanding the resting membrane potential*. Adv Physiol Educ, 2016. **40**(4): p. 543-547.
100. Ho, K., *A critically swift response: insulin-stimulated potassium and glucose transport in skeletal muscle*. 2011, Am Soc Nephrol.
101. Walker, H.K., W.D. Hall, and J.W. Hurst, *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. 1990.
102. Giebisch, G., R. Krapf, and C. Wagner, *Renal and extrarenal regulation of potassium*. Kidney Int, 2007. **72**(4): p. 397-410.
103. Palmer, B.F., *Regulation of potassium homeostasis*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2015. **10**(6): p. 1050-1060.

104. Lashhab, R., A. Ullah, and E. Cordat, *Renal collecting duct physiology and pathophysiology (1)*. Biochem Cell Biol, 2019. **97**(3): p. 234-242.
105. Meltzer, J.S., *Renal physiology*, in *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. 2019, Elsevier. p. 782-794.
106. Welling, P.A. and K. Ho, *A comprehensive guide to the ROMK potassium channel: form and function in health and disease*. Am J Physiol Renal Physiol, 2009. **297**(4): p. F849-63.
107. Palmer, L.G. and G. Frindt, *High-conductance K channels in intercalated cells of the rat distal nephron*. Am J Physiol Renal Physiol, 2007. **292**(3): p. F966-73.
108. Stanton, B.A., *Renal potassium transport: morphological and functional adaptations*. Am J Physiol, 1989. **257**(5 Pt 2): p. R989-97.
109. Wojtaszek, E. and J. Matuszkiewicz-Rowińska, [*Hypokalemia*]. Wiad Lek, 2013. **66**(4): p. 290-3.
110. Weir, M.R. and R. Espaillat, *Clinical perspectives on the rationale for potassium supplementation*. Postgrad Med, 2015. **127**(5): p. 539-48.
111. Weiner, I.D. and C.S. Wingo, *Hypokalemia--consequences, causes, and correction*. Journal of the American Society of Nephrology, 1997. **8**(7): p. 1179-1188.
112. Tinawi, M., *Hypokalemia: a practical approach to diagnosis and treatment*. Arch Clin Biomed Res, 2020. **4**: p. 48-66.
113. Barkas, F., et al., *Multifaceted persistent hypokalaemia in a patient with coronavirus disease 2019*. Intern Med J, 2020. **50**(10): p. 1289-1291.
114. Correia, M., M. Darocki, and E.T. Hirashima, *Changing management guidelines in thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis*. The Journal of emergency medicine, 2018. **55**(2): p. 252-256.
115. Bhoelan, B., et al., *Barium toxicity and the role of the potassium inward rectifier current*. Clinical Toxicology, 2014. **52**(6): p. 584-593.
116. Lim, S., *Approach to hypokalemia*. Acta Med Indones, 2007. **39**(1): p. 56-64.

117. Gennari, F.J., *Hypokalemia*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(7): p. 451-458.
118. Viera, A.J. and N. Wouk, *Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia*. American family physician, 2015. **92**(6): p. 487-495.
119. Davis, S.M., et al., *Profound hypokalemia associated with severe diabetic ketoacidosis*. Pediatric diabetes, 2016. **17**(1): p. 61-65.
120. Gennari, F.J., *Disorders of potassium homeostasis: hypokalemia and hyperkalemia*. Critical care clinics, 2002. **18**(2): p. 273-288.
121. Ulick, S., et al., *Cortisol inactivation overload: a mechanism of mineralocorticoid hypertension in the ectopic adrenocorticotropin syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1992. **74**(5): p. 963-967.
122. Huang, C.-L. and E. Kuo, *Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency*. Journal of the American Society of Nephrology, 2007. **18**(10): p. 2649-2652.
123. Soriano, J.R., *Renal tubular acidosis: the clinical entity*. Journal of the American Society of Nephrology, 2002. **13**(8): p. 2160-2170.
124. Subramanya, A.R. and D.H. Ellison, *Distal convoluted tubule*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2014. **9**(12): p. 2147-2163.
125. Kardalas, E., et al., *Hypokalemia: a clinical update*. Endocr Connect, 2018. **7**(4): p. R135-r146.
126. Zillich, A.J., et al., *Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review*. Hypertension, 2006. **48**(2): p. 219-224.
127. Barkas, F., et al., *Multifaceted persistent hypokalaemia in a patient with coronavirus disease 2019*. Internal Medicine Journal, 2020.
128. Tran, T.T., et al., *Review of evidence for adult diabetic ketoacidosis management protocols*. Frontiers in endocrinology, 2017. **8**: p. 106.
129. Wolf, C., *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. The New England Journal of Medicine, 1990. **322**(15).

130. Knochel, J.P., *Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders*. The American journal of medicine, 1982. **72**(3): p. 521-535.
131. Yalamanchili, H.B., et al., *Hypokalemic nephropathy*. Kidney international reports, 2018. **3**(6): p. 1482-1488.
132. Grunfeld, C. and D.A. Chappell, *Hypokalemia and diabetes mellitus*. The American journal of medicine, 1983. **75**(4): p. 553-554.
133. Hong, E., *Hypokalemia and Psychosis: A forgotten association*. American Journal of Psychiatry Residents' Journal, 2017.
134. Levis, J.T., *ECG diagnosis: hypokalemia*. Perm J, 2012. **16**(2): p. 57.
135. Glowacka, I., et al., *Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63*. Journal of virology, 2010. **84**(2): p. 1198-1205.
136. Silhol, F., et al., *Downregulation of ACE2 induces overstimulation of the renin-angiotensin system in COVID-19: should we block the renin-angiotensin system?* Hypertension Research, 2020. **43**(8): p. 854-856.
137. Noori, M., et al., *How SARS-CoV-2 might affect potassium balance via impairing epithelial sodium channels?* Molecular Biology Reports, 2021: p. 1-7.
138. Islam, M.K., et al., *Prevalence of hypokalemia in COVID-19 and its association with clinical and common laboratory parameters*. Journal of Dhaka Medical College, 2020. **29**(2): p. 131-137.
139. Xiao, F., et al., *Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2*. Gastroenterology, 2020. **158**(6): p. 1831-1833. e3.
140. Kassirer, J.P., et al., *On the pathogenesis of metabolic alkalosis in hyperaldosteronism*. The American journal of medicine, 1970. **49**(3): p. 306-315.
141. Wagner, C.A., *Effect of mineralocorticoids on acid-base balance*. Nephron Physiology, 2014. **128**(1-2): p. 26-34.
142. Gennari, F.J., *Hypokalemia*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**: p. 451-8.

143. Su, H., et al., *Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China*. *Kidney international*, 2020. **98**(1): p. 219-227.
144. Mabillard, H., et al., *Case Report: Renal potassium wasting in SARS-CoV-2 infection*. *F1000Research*, 2020. **9**.
145. de Melo, I.S., et al., *Hydroelectrolytic Disorder in COVID-19 patients: Evidence Supporting the Involvement of Subfornical Organ and Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2021.
146. Yang, Z., et al., *The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis*. *Journal of Infection*, 2020. **81**(1): p. e13-e20.
147. Spinner, C., R. Gottlieb, and G. Criner, *Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA—J Am Med Assoc*, 2020. **324**(11): p. 1048-57.
148. Mallow, P.J., et al., *Outcomes of hospitalized COVID-19 patients by risk factors: results from a United States hospital claims database*. *Journal of health economics and outcomes research*, 2020. **7**(2): p. 165.
149. Kleinfeld, M., et al., *Hypokalemia: are elderly females more vulnerable?* *Journal of the National Medical Association*, 1993. **85**(11): p. 861.
150. Rodenburg, E.M., et al., *Thiazides and the risk of hypokalemia in the general population*. *Journal of hypertension*, 2014. **32**(10): p. 2092-2097.
151. Chen, D., et al., *Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China*. *JAMA network open*, 2020. **3**(6): p. e2011122-e2011122.
152. Clausen, T., *Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis*. *Fundamental & clinical pharmacology*, 2010. **24**(5): p. 595-605.

153. Salem, C.B., et al., *Drug-induced hyperkalemia*. Drug safety, 2014. **37**(9): p. 677-692.
154. Bowling, C.B., et al., *Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensity-matched studies*. Circulation: Heart Failure, 2010. **3**(2): p. 253-260.
155. Goyal, A., et al., *Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction*. Jama, 2012. **307**(2): p. 157-164.
156. Michaud, V., et al., *Risk Assessment of drug-induced long QT syndrome for some COVID-19 repurposed drugs*. Clinical and Translational Science, 2021. **14**(1): p. 20-28.
157. Clausen, T.G., K. Brocks, and H. IBSEN, *Hypokalemia and ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction*. Acta medica Scandinavica, 1988. **224**(6): p. 531-537.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU**

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

Tarih: 08.09.2021

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	COVID-19 pnömonisi ile yatan hastalarda hipokaleminin mortalite ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Öğretim Üyesi Miraç Vural Keskinler – Dr. Elif Sultan Öztürk			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0454	Tarih: 08.09.2021			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ									
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)									
KARAR FORMU									
SAYI:					Tarih: 08.09.2021				
KONU: Etik Kurulu Kararı									
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI					COVID-19 pnömonisi ile yatan hastalarda hipokaleminin mortalite ile ilişkisi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI					İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
*:Toplantıda Bulunma									
Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi									