



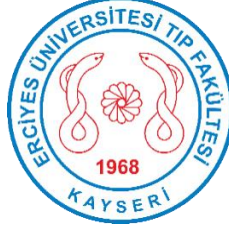
**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 HASTALARINDA
KARDİYAK ETKİLENME VE MORTALİTENİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Çağrı BAYRAK

KAYSERİ – 2022



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 HASTALARINDA
KARDİYAK ETKİLENME VE MORTALİTENİN
ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Çağrı BAYRAK

Danışman
Prof. Dr. Nurullah GÜNAY

KAYSERİ-2022

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım andan itibaren sürekli yanımda olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilimsel çalışmalar için beni yönlendiren yeni ufuklar kazandıran, rahat bir ortamda çalışmamız için elinden geleni fazlasıyla yapan, eğitimime ve hekimliğime büyük katkısı olan Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Nurullah GÜNAY' a

Fakülteye adım attığım andan itibaren sürekli desteklerini gördüğüm, eğitimime büyük katkıları olan, kendilerinden hem hekimlik hem de hayata dair birçok şey öğrendiğim saygı değerli hocam Prof. Dr. Levent AVŞAROĞULLARI' na

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük onur ve gurur duyduğum, sıkıntılı çalışma ortamımızı keyifli hale gelmesini sağlayan, bütün zorlukları beraber aştığımız asistan arkadaşlarıma ve acil servis çalışanlarına

Hayatım boyunca desteğini hep yanımda hissettiğim sevgili annem Fadime BAYRAK' a, zor günlerinde bile bugünlere gelmem için elinden geleni fazlasıyla yapan sevgili babam Hanifi BAYRAK' a ve benim için çok değerli olan elimde büyüyen biricik kardeşim Anıl BAYRAK 'a

Son olarak da can yoldaşım, hayat arkadaşım Sema BAYRAK' a

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Çağrı BAYRAK

Ocak 2022, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
RESİM LİSTESİ.....	vi
GRAFİK LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Salgın (Pandemi).....	3
2.2. Etken	4
2.3. Covid-19 Hastalığı	5
2.4. Covid-19 Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Bazı Biyobelirteçler.....	12
2.4.1. Prokalsitonin	12
2.4.2. C- Reaktif Protein (CRP)	12
2.4.3. Fibrinojen	13
2.4.4. Ferritin.....	13
2.4.5. D-Dimer	14
2.4.6. Troponin.....	14
2.4.7. Kreatinin Kinaz (CK).....	14
2.4.8. Laktat Dehidrogenaz	14
2.4.9. ProBNP	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Hasta Seçimi ve Gruplandırma	16
3.2. İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR.....	19
4.1. Demografik Bilgiler	19

4.2. Vaka Gruplarının Tam Kan Sayımı ve Biyokimyasal Değişkenlerinin Karşılaştırmalı Analizi	22
4.3. Tüm Vakaların Sağkalım, Tanısal Testlerin ve Şikâyetlerin Karşılaştırmalı Analizi.....	26
4.4.Servis Yatışı Öngörmede Belirleyici Bulunan Değişken.....	27
4.5.YBÜ Yatışı Öngörmede Belirleyici Bulunan Değişkenler	29
4.6. Mortalite Temel Bulguları.....	35
4.7. Mortaliteyi Öngören Değişkenler	39
5. TARTIŞMA.....	44
5.1. Temel Demografik Bulgular	44
5.2. Yatışı Öngören Değişkenler.....	46
5.3. Mortalite Belirteçleri	50
6. SONUÇLAR.....	56
KAYNAKÇA.....	57
TEZ ONAY SAYFASI.....	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AP1	: Aktivatör Protein 1
APTT	: Aktive Kısmi Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayar Tomografi
CK	: Kreatin Kinaz
COVID-19	: Coronavirus Hastalığı-2019
CRP	: C-Reaktif Protein
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	: Diyabetes Mellitüs
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HT	: Hipertansiyon
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MERS-Cov	: Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
PDW	: Platelet Dağılım Hacmi
Pro-BNP	: Prohormon Brain Natriüretik Peptid
PT	: Protrombin Zamanı
RDW	: Retikülosit Dağılım Hacmi
RT-PCR	: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Yolu yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs
VARV	: Variola Virüsü

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Demografik Bilgiler ve Hasta Şikayetleri.....	20
Tablo 2.	Hastaların Yaş ve Laboratuvar Parametrelerinin Ortalama ve Medyan Değerleri	21
Tablo 3.	Servis, YBÜ, Ayaktan Tedavi Hastalarının Yaş ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	24
Tablo 4.	Hastalarının Sağkalım, Tanısal Test ve Şikayetlerinin Karşılaştırmalı Analizi.....	26
Tablo 5.	ProBNP, prokalsitonin, troponin, D-dimer, fibrinojen, CRP, lenfosit ve ferritin değerlerinin servise yatış durumunu öngörmeye lojistik regresyon sonucu	27
Tablo 6.	Servise Yatış Durumunu Öngörmeye Ferritin Duyarlılık ve Seçicilik Değerleri	28
Tablo 7.	ProBNP, Prokalsitonin, Troponin, D-dimer, Fibrinojen, CRP, Lenfosit ve Ferritin Değerlerinin Yoğun Bakıma Yatış Durumunu Öngörmeye Lojistik Regresyon Sonucu	30
Tablo 8.	Yoğun Bakıma Yatış Durumunu Öngörmeye Bazı Parametrelerin Duyarlılık ve Seçicilik Değerleri	31
Tablo 9.	Mortalite Oranları ve İstatiksel Analizi	36
Tablo 10.	Mortalite Oranları ve Tanısal Testlerin Şikayetlerin Karşılaştırmalı Analizi.....	38
Tablo 11.	ProBNP, prokalsitonin, troponin, D-dimer, fibrinojen, CRP, lenfosit ve ferritin değerlerinin Mortaliteyi öngörmeye lojistik regresyon sonucu	40
Tablo 12.	Mortalite Durumunu Öngörmeye Bazı Parametrelerin Duyarlılık ve Seçicilik Değerleri	41

RESİM LİSTESİ

- Resim 1.** COVID-19 Viral Genomik Yapısı 5
- Resim 2.** COVID-19 pnömonisi olan 44 yaşındaki bir erkeğin göğüs BT'si
interlobüler ve intralobüler septal kalınlaşma ile çok sayıda küçük
subplevral buzlu cam dansiteleri mevcut 9
- Resim 3.** Nefes darlığı ve plevral efüzyonu olan 60 yaşında bir erkek olan
şiddetli / kritik COVID-19 pnömonisinin göğüs BT bulguları. Yaygın
buzlu cam alanları ve konsolidasyon görünümü mevcut 9
- Resim 4.** Aynı gün çekilen kontrastlı BT de beyaz ok ile gösterilen buzlu cam
dansiteleri karşılığı AC grafisinde siyah okla gösterilmiştir 10

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1.	Service yatış durumunu öngörmeye ferritin parametresinin ROC eğrisi.....	29
Grafik 2.	Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye ProBNP parametresinin ROC eğrisi	32
Grafik 3.	Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye prokalsitonin parametresinin ROC eğrisi.....	33
Grafik 4.	Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye troponin parametresinin ROC eğrisi	33
Grafik 5.	Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye D-dimer parametresinin ROC eğrisi	34
Grafik 6.	Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye fibrinojen parametresinin ROC eğrisi	34
Grafik 7.	Mortaliteyi öngörmeye ProBNP parametresinin ROC eğrisi	42
Grafik 8.	Mortaliteyi öngörmeye D-dimer parametresinin ROC eğrisi	42
Grafik 9.	Mortaliteyi öngörmeye fibrinojen parametresinin ROC eğrisi	43

ACİL SERVİSE BAŞVURAN COVID-19 HASTALARINDA KARDİYAK ETKİLENME VE MORTALİTENİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Acil hastalıklar ve mortalite her zaman iç içe olmuş kavramlar olarak bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları olduğunu bildirmiş ve bütün dünyaya yayıldığı söylenmiştir. Etkenin COVID-19 (2019 Yeni Koronavirüs) olduğu açıklanmıştır. Acil servise başvuran COVID-19 hastalarının temel akut tanı testleri ile değerlendirilerek, hastaneye yatış, kısa dönem mortalite bulguları eşliğinde hastaların kardiyak etkilenmesi ve bazı yönetim algoritmalarını ele almak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif-kohort olan bu çalışmada acil servise 01/04/2020 ile 30/10/2020 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü ve ICD tanı kodu COVID-19 olan hastalar dahil edilmiştir. Yaklaşık 1200 hastanın dosyası taranarak çalışmaya 194 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 3 grupta incelenmiştir. Ayaktan başvuran, servis yatışı gerektiren ve yoğun bakım yatışı gerektiren hastalar olarak belirlenmiştir. Hastalara ait demografik veriler, laboratuvar parametreleri ve şikâyetler kayıt altına alındı. Hastaların yatış ihtiyacı ve mortalitesini öngören değişkenlerin belirlenmesi için ise lojistik regresyon analizi; duyarlılık (sensitivity), seçicilik (specificity), pozitif ve negatif öngörülebilirlik değerlerini (Positive and Negative Predictive Values) hesaplamak amacıyla Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi yapılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya 128 (%66) serviste, 37 (%19) yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) ve 29 (%15) ayaktan tedavi gören toplam 194 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılanların 106'sı (%55) erkek, 88'i (%44) kadın olup, 162 (%84) kişi yaşıyorken, 32 (%16) olgu vefat etmiştir. Öksürük ve nefes darlığı şikâyeti ile başvuran COVID-19 hastalarının YB ihtiyacı ve mortalitesinin arttığı görülmüştür. Yapılan lojistik regresyon analizi ile ProBNP, prokalsitonin, troponin, D-dimer, fibrinojen, CRP ve ferritinin yoğun bakıma yatış durumunu görmede anlamlı parametreler olduğu tespit edilmiştir. ProBNP >635 pg/mL, prokalsitonin>0.124 ng/mL troponin>0.028 ng/mL, D-dimer >1760 µg/L, fibrinojen >827 mg/dL, CRP >110 mg/L, ferritin >1128 ng/mL üstündeki kesim değerlerinde mortalitenin attığı tespit edilmiştir. ProBNP, prokalsitonin, troponin,

D-dimer, fibrinojen, CRP ve ferritin mortaliteyi görmede anlamlı parametreler olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda yaş, cinsiyet, hemogram ve biyokimyasal parametreler ile hastaların prognozunu tahmin edilebileceği gösterildi. Artan yaş, lenfopeni, hemoglobin düşüklüğü, lökositoz, trombositopeni, nötrofili, RDW yüksekliği, bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri, hipokalsemi, hipokalemi ve hiponatreminin kötü prognoz ve artmış mortalite ile olan ilişkisi ortaya konmuştur. Çalışmamızın asıl amacı olan kardiyak etkilenme, YBÜ yatış gereksinimi ve mortalite açısından klinik değerlendirme yapabilmemizi sağlayacak kesme değerlerimiz ProBNP, ferritin, prokalsitonin, troponin, fibrinojen olarak tespit edilmiştir. Bu sayede prognozu öngörülerek hastalığın başlangıcında erken tedavi ve yakın takip imkânı sağlayacaktır. Sonuç olarak, başta YB olmak üzere kısıtlı hastane yatış imkânları sebebiyle COVID-19 hastalarının acil servis yönetimlerini en etkin şekilde yapabilmek için, daha ileri çalışmalarla birlikte puanlama sistemleri geliştirilmelidir. Bu sistem, acil kalabalıklarını önleyebilecek ve hekimleri adli risklerden koruyacak kapasiteyi haiz ve COVID-19 hastalarını en kısa sürede taburcu edebilecek göstergelere de sahip olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, kardiyak etkilenme, mortalite, acil servis, yoğun bakım yatışı

INVESTIGATION OF CARDIAC IMPACT AND MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS REGISTERING TO THE EMERGENCY DEPARTMENT

ABSTRACT

Objective: Emergency diseases and mortality are known as concepts that have always been intertwined. The World Health Organization (WHO) reported on 31 December 2019 that there were pneumonia cases of unknown etiology in the city of Wuhan, Hubei Province of China, and it was said that it spread all over the world. It has been declared that the cause is COVID-19 (2019 Novel Coronavirus). The aim of this study was to examine the COVID-19 patients admitted to the emergency department with the basic acute diagnostic tests, and to address the cardiac effects of the patients with hospitalization, short-term mortality findings, and some management algorithms.

Material and Methods: In this retrospective-cohort study, patients over the age of 18 who applied to the emergency department between 01/04/2020 and 30/10/2020 and whose ICD diagnosis code is COVID-19 were included. The charts of approximately 1200 patients were scanned and 194 patients were included in the study. The patients were divided into 3 groups (Group 1: outpatients, Group 2: the patients requiring ward hospitalization, Group 3: the patients requiring intensive care hospitalization). Demographic data, laboratory parameters and complaints of the patients were recorded for logistic regression analysis to determine the variables predicting the need for hospitalization and mortality of the patients. Receiver Operating Characteristics (ROC) analysis was performed to calculate sensitivity, specificity, positive and negative predictability values (Positive and Negative Predictive Values).

Results: A total of 194 patients in 128 (66%) wards, 37 (19%) in intensive care units (ICU) and 29 (15%) outpatients were included in the study. Of the participants, 106 (55%) were male, 88 (44%) were female. While 162 (84%) patient survived, 32 (16%) patients died. The mean age in mortal cases was determined as 70.38 ± 11.98 . The most common symptoms were fever (58%) and fatigue (53%). With the logistic regression analysis, it was determined that ProBNP, procalcitonin, troponin, D-dimer, fibrinogen, CRP and ferritin were significant parameters in predicting intensive care unit admission. It was found out that mortality increased if the levels of the following parameters were

higher than the values found in the study: ProBNP >635 pg/mL, procalcitonin>0.124 ng/mL troponin>0.028 ng/mL, D-dimer >1760 µg/L, fibrinogen >827 mg/dL, CRP>110 mg/L, ferritin >1128 ng/mL. ProBNP, procalcitonin, troponin, D-dimer, fibrinogen, CRP, and ferritin were found to be significant parameters in predicting mortality.

Conclusions: In our study, it was shown that the prognosis of the patients could be predicted by age, gender, hemogram and biochemical parameters. The association of increasing age, lymphopenia, low hemoglobin, leukocytosis, trobocytopenia, neutrophilia, high RDW, impaired liver function tests, hypocalcemia, hypokalemia and hyponatremia with poor prognosis and increased mortality has been demonstrated. Our cut-off values, which will enable us to make clinical evaluations in terms of cardiac involvement, need for ICU hospitalization and mortality, which are the main purpose of our study, were determined as ProBNP, ferritin, procalcitonin, troponin, and fibrinogen. In this way, it will provide early treatment and close follow-up at the beginning of the disease by predicting the prognosis. As a result, in order to make the most effective emergency room management of COVID-19 patients, due to limited hospitalization opportunities, especially in the ICU, scoring systems should be developed with further studies. This system should also have the capacity to prevent emergency department crowding, protect physicians from medicolegal risks, and have indicators to discharge COVID-19 patients as soon as possible.

Key Words: Covid-19, Cardiac effect, Mortality, Emergency department, Requiring intesive care hospitalizasyon

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acil hastalıklar ve mortalite her zaman iç içe olmuş kavramlar olarak bilinmektedir. Acil hastalıklarda mortalitenin başlıca görülme şekilleri kabaca kardiyak arrest ve solunum arresti olarak iki şekilde ifade edilebilir. Altta yatan sebepler metabolik, nörolojik, toksik, enfektif, mekanik, travmatik ve sair çok sayıda farklı etiyolojiler olabilse de neticede ölümün ortaya çıkma şekli solunum arresti veya kardiyak arrest olarak bilinmektedir. Kardiyak sebeple ortaya çıkan ölümler sadece kalbin primer patolojilerinden kaynaklanmamakta olup, sekonder bir şekilde kalbin etkilenmesi neticesinde de görülebilmektedir. Acil hal ölüm ya da sakatlanmaya sebep olabilecek hastalıkların aniden ortaya çıkması durumu olduğundan, bununla mücadele edilmesi de hızla olabilmeli ve hastalıklarda nelerin mortalite ya da morbiditeye sebep olabileceği bilinmelidir. Örnek olarak organofosfat zehirlenmeli bir vakada ölüm mekanizması öncelikle solunum baskılanması kaynaklı iken, siklik antidepressan zehirlenmelerinde kardiyak fizyopatolojik olaylar ölüm mekanizmasında temel rolü oynamaktadır. Bununla birlikte, bazı ölümlerde solunum ya da kardiyak etiyoloji kesin olarak ayırt edilemeyebilir. Beyin ölümü, bitkisel hayat ve benzeri tıbbi tanımlamalar bahse konu edilen acil servis mortalitelerinin dışında tutulmaktadır(1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları olduğunu bildirmiş ve sonrasında salgının anılan şehirdeki bir pazardaki maruziyetten bütün dünyaya yayıldığı söylenmişti. Bu dönemde yaşayan insanlar ve özellikle hekimler olarak salgın bizzat tecrübe edilmiş ve

edilmeye devam edilmektedir. Her gün iletişim kanallarından ölüm ve hastalık sayıları bildirilmektedir. “Bilim insanları” konu ile alakalı olarak sürekli konuşmaktadırlar(2). Salgın sayesinde entübe hasta kavramı halkın farkındalık seviyesindeki yerini almıştır. Konu ile ilgili olmamakla birlikte, söz konusu farkındalığın, entübasyon işleminin diğer acil hastalar için de ölüme gidilen yolda bir aşama olabileceğinin kavranmasına katkı sağlaması beklenebilir. Salgını ve ilişkili enfeksiyon halini inkâr edenler bulunmakla birlikte, ölüm hem salgını hem de COVID-19 enfeksiyonunu en önemli gündem maddeleri arasında zirvede tutmaktadır. SARS-CoV-2'nin insandan insana bulaşmasına dair ilk raporlarda ev içi, sağlık çalışanları ve toplu yaşam alanları içerisindeki bildirimler yer almıştır. Chicago'da yapılan bir araştırmada toplu faaliyetlere katılanların birçoğunda SARS-CoV-2 görülmüş, 3 hasta ise vefat etmiştir. COVID-19 enfeksiyonu olan bir insandan diğer bir insana bulaşma riski, maruziyetin türü, süresi, önleyici tedbirlerin kullanımı ve olası bireysel faktörlere göre değişmektedir(3).

Salgına yol açan COVID-19 hastalığında ölüm sebebi büyük oranda solunum yetmezliği veya solunum arresti gibi gözükmektedir. Ancak, bu noktada yeterli veri bulunduğu iddia edilemeyeceği gibi araştırmaların ve bilgilerin tamamlandığı da söylenemez. Virüsün ACE reseptörleri yoluyla hücrelere nüfuz ederek çok sayıda organ ya da doku sistemine ulaşabildiği bildirilmektedir(4). Klasik olmayan belirtilerle acil servise yapılan başvurular olduğu da dikkate alındığında hastalığın yeterince tanınmadığı, klinik belirti ve sonuçlarının araştırılmaya devam edileceği aşikârdır diye düşünülmektedir. Bu araştırmada Acil servise başvuran COVID-19 hastalarının temel akut tanı testleri ile değerlendirilerek, hastaneye yatış ve kısa dönem mortalite bulguları eşliğinde bazı yönetim algoritmalarını ele almak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Salgın (Pandemi)

Pandemiler, dünya çapında yayılma temelinde salgın olarak bilinmekte ve dünyada aşırı sayıda hastalığa, ölümlere neden olmakta ve etkilenen ülkelerin sosyal ekonomik durumunun bozulmasına neden olmaktadır.

Yaklaşık 12.000 yıl önce, küçük aile grupları, yerleşik hayata geçmek için göçebe avlanmayı ve toplanmayı terk ettiler. İnsanlar tarım ve hayvancılık yapmaya başladılar. Buda insanlar ve hayvanların aynı eko sistemi kullanmaya başlamasına sebep oldu. Yoğun insan-hayvan yakınlığı ve çevresel değişikliklerden kaynaklı olarak zoonotik hastalıklar ortaya çıktı. Kızamık, çiçek hastalığı, tüberküloz gibi birçok hastalık hayvanlardan insanlara bulaştı. İnsanlık tarihi boyunca birçok salgın meydana geldi. Bunlar başlıca; veba, çiçek hastalığı, kolera ve İspanyol gribidir. Bu hastalıklar uzun süre devam eden ve birçok insanın hayatını kaybetmesine sebep olan hastalıklardır. 20. yüzyılın başında, 1918 İspanyol gribi nedeniyle en az 20 milyon insanın öldüğü tahmin ediliyor. Veba, insanlık tarihini şekillendiren en önemli hastalıklardan biridir çünkü bir pandemi sırasında çok az mikrop tüm nüfusun üçte birini öldürmüştür veya tarihin akışını değiştirmiştir. Son yıllarda, bildirilen veba vakalarının %90'ı Afrika'da, özellikle de Doğu Afrika, Orta Afrika ve Madagaskar'da meydana geldi ve küçük salgınlar Kuzey Afrika'da meydana geldi. Çiçek hastalığı hem ölümcül hem de oldukça bulaşıcı olan variola virüsünün (VARV) neden olduğu ciddi bir viral hastalıktır. Bu viral patojen, yüzyıllarca insan popülasyonunda dolaştı ve çok sayıda tekrarlanan büyük ölçekli salgınlara neden oldu. 18. yüzyılda çiçek hastalığı, Avrupa'da her yıl dört yüz binden

fazla insanın ölümüne neden oluyordu. 19. Yüzyılda aşılama ile hastalık tüm dünyadan eradike edildi. İspanyol gribi pandemisinde tarihte hiçbir zaman dünya bu kadar çok ölüme yol açan tek bir bulaşıcı hastalık salgınıyla karşılaşmadı. 10-20 milyon insanın ölümüyle sonuçlandı. İnfluenza pandemilerinin aksine, ölüm oranı özellikle 18-40 yaşlarındaki insanlarda yüksekti(5).

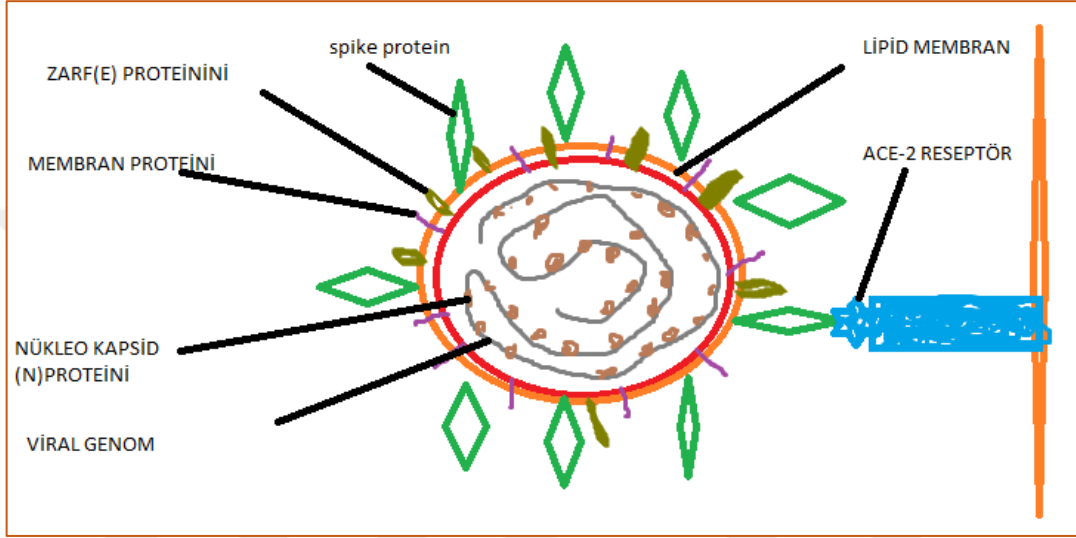
SARS-CoV-2 pandemisi ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da yeni solunum yolu hastalığı vakası tanımlandı. Halen devam etmekte olan salgın tüm dünyayı etkisi altına almış ve 187 ülkede ~ 279.000'den fazla ölüm meydana gelmiştir(5).

2.2. Etken

SARS-CoV-2, şiddetli akut solunum sendromuna yol açan SARS ve orta doğu solunum sendromu etkeni olan MERS virüslerine benzer bir β -koronavirüsü olup, 1960'ların sonlarında insanlarda tespit edilerek soğuk algınlığına benzer semptomlar oluşturduğu raporlanmaktadır. Coronaviridae familyasına ait virüsler, 26 ila 32 kilobaz arasında değişen tek sarmallı, pozitif duyarlı bir RNA genomuna sahiptir. Koronavirüsler; develer, yarasalar, fareler, köpekler ve kediler dahil olmak üzere çeşitli memelilerin yanı sıra birkaç kuş konakçısında tanımlanmıştır(2).

Virüsün genomik yapısının *Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu* etkeni koronavirüs (SARS CoV) ile neredeyse aynı olduğu gösterilmiş ve bu virüse SARS-COV 2 ismi verilmiştir. COVID-19 virüsünde başlıca 4 farklı protein içerik nükleokapsid (N) proteini, transmembran (M) proteini, zarf (E) proteini ve spike (S) bulunmaktadır. Koronavirüsün kendisine özgü olan taç görünümünü (S) glikoproteini sağlamaktadır. S1 ve S2 olmak üzere iki alt üniteye sahiptir. S1 sayıca S2 den daha fazla bulunmaktadır. S1 ve S2 glikoproteini nötralizan antikorların salgılanmasına sebep olmakta ve hücre duvarına bağlanma ve füzyonu gerçekleştirmektedirler. SARS-CoV-2 etki mekanizması SARS-Cov ile aynı olup ACE-2 (anjiotensin dönüştürücü enzim-2) üzerinden etki göstermektedirler (Resim 1). M proteini, koronavirüs yapısında en fazla bulunan protein olup, asıl görevi hücre membranına virüsün yapışmasını sağlamaktır. Füzyon anında hücre zarındaki proteinlerin virüs ile etkileşmesini engellemektedir. İçeriğinde bulunan amino asitlerin plazmada tespiti, M proteininin immuniteyi

uyardığını düşündürmektedir. N proteini bir fosfoproteindir ve enfeksiyon sırasında bol miktarda eksprese edilir ve SARS-CoV hastalarında antikorları tespit edilmiştir. N proteininin, hücrede çoğalma, farklılaşma ve apoptoz gibi bazı işlevleri düzenleyen AP1 (aktivatör protein 1) sinyal iletim yolunu aktive ettiği bildirilmektedir. Virüsün replikasyonu için daha uygun bir ortam oluşturmaktan, bölünmeye kadar değişen bir dizi amaca hizmet edebileceği ileri sürülmektedir(6).



Resim 1. COVID-19 Viral Genomik Yapısı

2.3. Covid-19 Hastalığı

İlk vakaları dikkate alarak, tıpkı SARS-CoV gibi SARS-CoV-2'nin de yabani hayvan satışlarının yapıldığı, canlı hayvanlarla temas halinde olan bir pazardan kaynaklandığı saptanmıştır. DSÖ tarafından resmi olarak 11 Şubat 2020'de Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak tanımlanmıştır.

SARS-CoV-2 asıl olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer bireylerin patojen ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile bulaşmaktadır. Enfeksiyonun en sık belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. Daha ciddi vakalarda, pnömoni , Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), sepsis ve ölüme neden olmaktadır(4).

SARS CoV-2'ye bağlı tüm dünyada OCAK 2021 sonunda yaklaşık yüz milyon üzerinde vaka ve 2.000.000 nün üzerinde ölüm bildirilmiştir. Pandemi halen tüm dünyada devam

etmektedir. Türkiye’de ilk olgu 11 Mart 2020 tarihinde saptanmış. T.C SAĞLIK BAKANLIĞINDAN alınan veriler ışığında Türkiye’de Ocak 2021 sonunda yaklaşık 2 milyon vaka 25bin ölüm bildirilmiştir.

Virüse karşı en önemli mücadele aracı olarak görülen aşılama ülkemizde 15 Ocak 2021 tarihinde ve ilk etapta sağlık çalışanları ve 80 yaş üstü geriatrik hastalar olarak başlanmıştır.

COVID-19 hastalığına özgü bir tedavi bulunmamaktadır. Bazı tedavi yöntemleri tıpkı aşı çalışmalarında olduğu gibi araştırma aşamasındadır. Hastalığın semptomatik klinik yönetimi, enfeksiyonun önlenmesi ve kontrolü ve gereklilik halinde oksijen ve solunum desteği şeklinde özetlenebilir(7).

COVID-19 hastaları tarafından ifade edilen belirtiler spesifik olmadığından klinik kesin teşhis için yeterli görülmemektedir. En sık belirtiler olan ateş, öksürük, nefes darlığı, ishal, yorgunluk, boğaz ağrısı gibi semptomlar diğer solunum yolu enfeksiyonlarında da görüleceğinden ayırıcı tanıda virüse spesifik nükleik asit testi ile akciğerlerin bilgisayarlı tomografi yoluyla görüntülenmeleri dikkate alınmaktadır(2).

Nükleik asit testi, COVID-19’u teşhis etmede birincil yöntem olarak görülmekte olup, RT-PCR, SARS-CoV-2 RNA’nın tamamlayıcı DNA (cDNA) zincirlerine ters transkripsiyonunu ve ardından DNA’nın spesifik bölgelerinin çoğaltılması yöntemini ifade etmektedir(8).

Hastalık asemptomatik olabileceği gibi, yaygın olarak görülen belirtiler başta ateş, öksürük ve nefes darlığı iken, yorgunluk, kas/vücut ağrıları, baş ağrısı, ishal, koku ve tat bozuklukları, burun akıntısı, karın ağrısı ve bulantı gibi belirtiler de saptanmaktadır. Maruziyet sonrası 2 gün ile 2 hafta arasında semptomlar gelişebilmekle birlikte, ortalama inkübasyon süresinin 5 gün civarında olduğu, vakaların %97’sinin ilk 11-12 günlük sürede belirti verdiği raporlanmıştır. Ayrıca, gastrointestinal belirtilerin (iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı) %18 olduğu, solunum yolu örnek testi negatif olmasına rağmen, dışkı örneklerinde % 48 oranında SARS-CoV-2 RNA zincirinin saptandığı rapor edilmektedir(9).

Hastalık, enfeksiyona sebep olan SARS-CoV-2 olarak isimlendirilen yeni bir koronavirüsün yol açtığı solunum yolu belirtileri gösteren vakalar olarak tanımlanabilir. İlk etapta Çin’de 3 Ocak 2020’ye kadar toplam 44 pnömoni vakası tespit edilmiş ve 7

Ocak 2020'de SARS-CoV-2 genom diziliminin çıkarıldığı söylenmektedir. Çin dışında ilk vaka, 13 Ocak 2020'de Tayland Halk Sağlığı bakanlığı tarafından Wuhan bölgesinden gelen 1 kişide tespit edilmiştir.

Hastalıkta patojenite ve bulaştırıcılık yüksek olup, konağa giriş ACE-2 reseptörüne bağlanmakla başlamaktadır. Bu sebeple ACE ilişkili antihipertansif ilaçların COVID-19'un morbidite ve mortalitesini artırıp artırmayacağına ilişkin tartışmalar halen devam etmektedir(4). Multisistemik ve organ yetmezliğine yol açan mekanizmalar da tam olarak bilinmemektedir. Giriş sonrası, antijenler majör histokompatibilite kompleksi (MHC) tarafından (insanda human lökosit antijeni) aracılığı ile sunularak virüs spesifik sitotoksik T lenfosit (LY)ler tarafından tanınmaktadır. Başlıca MHC I ile olmak üzere, MHC II'nin de antijen sunumuna katkı sağladığı dışında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Diğer viral ajanlara benzer şekilde hücrel ve humoral immünite (sırasıyla spesifik T ve B hücre aracılı) kaynaklı, SARS-Cov-2 virüsüne karşı da IgG ve IgM oluşmaktadır. IgM antikoru 7-21 günlerde ortaya çıkarken, IgG 14. günde başlamakta ve uzun süre salınmaktadır. Yardımcı ve baskılayıcı T hücre sayısının azaldığı ancak, aktivitelerinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Kontrol edilemeyen inflamatuvar yanıtı, aşırı miktarda proinflamatuvar sitokin (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL6, vb.) ve kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, vb.) salınımının eşlik ettiği ağır vakalar ARDS, çoklu organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilmektedir(10).

Virüsün immüniteden kaçış yöntemlerinden birisi kendisini tanımlama reseptörü içermeyen çift membranlı veziküllerin oluşumunu uyarması ve bu keseciklerde çoğalması ile konağın virüs dsRNA'sını fark edememesidir .Bir diğeri koranovirüs tarafından antijen sunumuna tesir edilerek ilgili gen ifadesinin aşağı yönde düzenlenmesi (down regülasyon) yani beklenen aktivitenin azaltılması olarak ileri sürülmektedir(8).

Klinik belirtiler noktasında hastalığın başlamasından ex olana kadar geçen sürenin medyan olarak 14, aralık olarak ise 6-41 gün olduğu raporlanmıştır. Yetmiş yaş üzerinde medyan değerin 20 gün olduğu bildirilmiştir. Çin'de yapılan çalışmada en yaygın klinik bulgunun ateş (%98) iken, takip eden belirtilerin öksürük (%76) ve miyalji/yorgunluk (%44) olduğunu, daha nadiren baş ağrısı, balgam ve ishal şikâyetinin görüldüğünü bulmuşlardır. Aynı araştırmada vakaların %55'inde dispne ve %29'unda

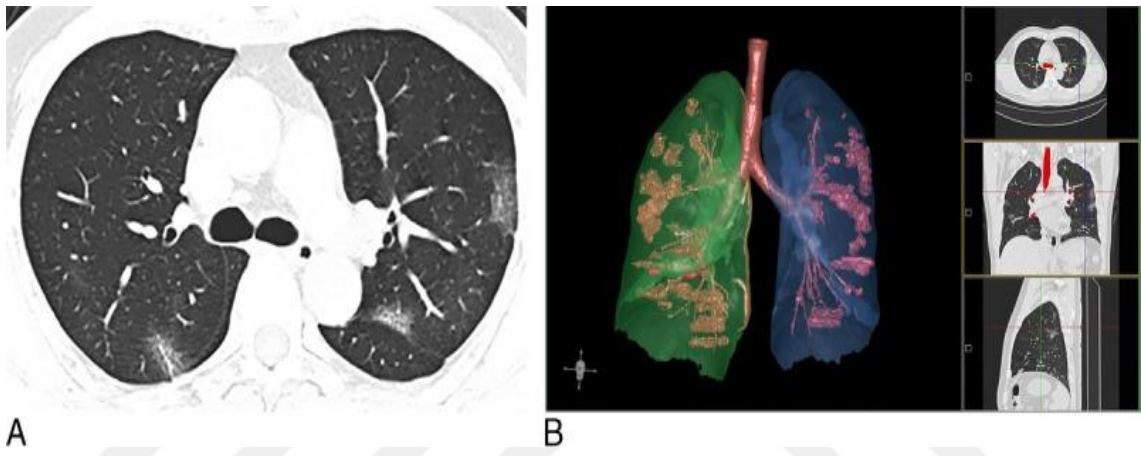
ARDS saptandığı anlaşılmaktadır. Gastrointestinal belirtilerin (iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı) %18 civarında olduğunu bildirilmektedir. Pnomoni varlığını araştıran bir çalışmada 72.314 hastadan % 81'inin hafif/şüpheli ya da yok, %14'ünün şiddetli (hipoksik, dispneli, 24-48 saat içerisinde akciğerlerin yarıdan fazlasında tutulum olan) ve % 5'inin kritik (şok, solunum yetmezliği ve çoklu organ yetmezliği) ve %2'sinin mortal akciğer tutulumu gösterdiği raporlanmıştır(11).

Hastalığa yakalanma açısından yapılan risk değerlendirilmesinde yaşa bakılmaksızın kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati, organ nakline bağlı immün yetmezlik, tip I ve tip II diyabetes mellitus, orak hücre hastalığı, astım, serebrovasküler hastalık, kistik fibrozis, kan ve kemik iliği nakli, HIV enfeksiyonu, ilaçlara bağlı immün yetmezlik, demans, gebelik, sigara, talasemi ve kronik karaciğer hastalığı varlığının riski artırdığı ifade edilmektedir. Ayrıca diyabette bozulmuş fagositik hücre aktivitesinden dolayı enfeksiyon riski yüksektir. Obezitede bozulan sitokin ve immün yanıtın sebep olduğu ileri sürülmektedir. Hastalık ciddiyeti ve mortalitenin erkek, yaşlı, yoksul, siyah ten rengi olanlar, diyabet ve şiddetli astım hastalarında yaygın olduğunu iddia edilmektedir(12). Kanser hastalarında mortalite ciddi anlamda yüksek görülmüş olup, azalmış immün yanıt bunun en önemli sebebi olarak görülmektedir. Prostat kanseri tanılı ve anti-androjen tedavi alan hastalarda mortalite oranının diğer malignite hastalarına göre daha az olduğu iddia edilmektedir. Anti-androjen ilaçların prostat dokusu dışında akciğerlerde bulunan bir proteaz olan TMPRSS2 ekspresyonunu azalttığı ve bu azalmanın virüse ait S proteininin hücre duvarına yapışmasını zorlaştırarak enfeksiyonu engellediği hipotezi ileri sürülmektedir(13).

Tam kan sayımı (CBC), pıhtılaşma ve fibrinoliz basamaklarını (PT, Aptt ve D-dimer) araştıran testler ve inflamasyonla ilgili ölçümler (CRP, ferritin ve prokalsitonin) başta olmak üzere virüsün kalp, karaciğer ve böbrekler gibi birçok hayati organı ciddi şekilde bozma potansiyeli sebebiyle rutin biyokimyasal faktörlerin analizi yapılmaktadır(14). Erken dönemde lenfopeni geliştiği ve bunun kötü prognoz ile ilişkisi raporlanmıştır(14). CRP ve prokalsitonin önemli bulunan inflamasyon (enfeksiyon) belirteçleri olarak ele alınmaktadır ve yükseklikleri kötü prognoz ile ilgili oldukları söylenmektedir(15).

Bilgisayarlı toraks tomografisinin hastalığın teşhis edilmesinde %98 gibi yüksek bir

oranda sensitivitesi olduğu, literatür bilgisine ek olarak güncel pratik uygulamalarda da tecrübe edilmiştir. Direkt grafi radyasyon hasarı endişesi ve takipler dışında pek tercih edilmemekle birlikte, hastalığın saptanmasında bilgisayarlı tomografiye kıyasla daha az duyarlı (%69) bir yöntem olarak bilinmektedir. Direkt ya da tomografik incelemede *plevral efüzyon, kollaps ve/veya nodüler bilateral opasitelerin varlığı* araştırılmaktadır. Yine de'' hastalık yok hasta var'' düsturu gereğince, semptomatik hastaların %20 kadarında negatif BT tarama sonuçları görülebileceği de unutulmamalıdır(16).



Resim 2. COVID-19 pnömonisi olan 44 yaşındaki bir erkeğin göğüs BT'si interlobüler ve intralobüler septal kalınlaşma ile çok sayıda küçük subplevral buzlu cam dansiteleri mevcut(16).



Resim 3. Nefes darlığı ve plevral efüzyonu olan 60 yaşında bir erkek olan şiddetli / kritik COVID-19 pnömonisinin göğüs BT bulguları. Yaygın buzlu cam alanları ve konsolidasyon görünümü mevcut(16).



Resim 4. Aynı gün çekilen kontrastlı BT de beyaz ok ile gösterilen buzlu cam danisteleri karşılığı AC grafisinde siyah okla gösterilmiştir(16).

Tanı klinik bulgular (anılan semptomları içeren), tam kan sayımı, rutin biyokimya değerleri, bilgisayarlı tomografi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) değerlendirmeleri temelinde konulmaktadır. Klinik belirti veren vakaların tomografik incelemelerinde viral pnömoni ile uyumlu bulgular (buzlu cam görünümü, interlobuler septal kalınlaşma) varlığında acil serviste klinik olarak hemen hemen teşhis edilmiş olmaktadır(16). Tam kan sayımı ve biyokimyasal analizde; hastalığı düşündüren (lökositoz, lenfopeni CRP ve D-dimer yüksekliği başta olmak üzere) bazı ilişkilendirilmiş akut faz reaksiyonu bulguları olabilmektedir. SARS-CoV-2 RNA'nın ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile teyit yapılması özellikle ve başta üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri gösteren ve yukarda anılan tetkiklerde belirgin bir özellik saptanmamış vakalarda önem arz etmektedir(14). RT-PCR başlangıçta yanlış negatif sonuç verebildiğinden, klinik ve diğer laboratuvar bulgularının varlığında, tekrarlanması önerilmektedir(8). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ya da geçirilmiş enfeksiyonun saptanmasında serumda SARS-CoV-2'ye karşı gelişmiş antikorları tespit eden serolojik testler bulunmaktadır. Bir çalışmada COVID-19'a özgü IgG ve IgM antikorlarının hastalığın 0 ile 3. günlerinde tespit edilemediği, IgM'nin 4. günden itibaren yükselip 20. günde zirve yaparak, 4. haftadan sonra azaldığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada IgG antikorlarının 7. günden itibaren

ortaya çıkararak 25. günde zirve yaptığı ve 4 haftadan sonra da IgG düzeylerinin yüksek seyrettiği raporlanmıştır. Antikor pozitiflik oranı %60 olarak bildirilen bir çalışmada, antikor testi için IgG daha anlamlı olarak sunulmaktadır(17).

Başta hipoksi ile mücadelede solunum desteği olmak üzere, tedavi semptomatik yaklaşımlardan oluşmaktadır. Çok sayıda ilaç kullanılmakta ve araştırılmaktadır. Klorokin analogu, antimalaryal ve immünomodülatör bir ilaç olan hidroksiklorokin, SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktivite göstermektedir. Viral reseptör glikosilasyonunu bozarak, fago-lizozom füzyonunun azalmasını sağlayarak ve hücre içi pH'ı artırarak doğrudan bir antiviral aktiviteye yol açtığı varsayılmaktadır. Özellikle IL-1 ve IL-6 olmak üzere sitokinlerin üretimini azaltarak immün modüle edici etkiye sahiptir(18).

Hidroksiklorokin gebelerde kullanımı güvenlidir. COVID-19 alevlenmelerinde hastaların streoid ihtiyacını azalttığı görülmüştür. İlaçları kullanan kişilerde sıklıkla yan etki olarak bulantı, yumuşak dışkılama, abdominal rahatsızlık hissi oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalarda hidroksiklorokinlerin bilinen kardiyak yan etkisine (QT uzaması) rastlanmadığı bildirilmektedir(19).

Favipiravir, influenza ve diğer birçok RNA virüsünün RNA'ya bağımlı RNA polimerazını seçici ve güçlü bir şekilde inhibe eden antiviral bileşiktir. Japonya'da 2014 yılında ortaya çıkan influenza salgınında kullanılmış ve onay almış oral kullanılan bir ilaç olan favipiravirin güvenli bir terapötik dozda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı etkili olduğu ileri sürülmüştür. Çin'de yapılan erken klinik çalışmalarda, viral yükte azalma, klinik ve radyolojik sonuçlarda iyileşme sağladığı bildirilmektedir. Teratojenite ve hiperürisemi favipiravirin ana yan etkileri olarak bilinmektedir, diğer yan etkiler hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Karaciğer hasarına sebep olabildiğinden, hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yüksek dozlarda favipiravir kullanıldığında ciddi akut karaciğer hasarı meydana gelebilmektedir(20).

Lopinavir/Ritonavir HIV aspartat proteaz inhibitörü olarak kullanılan antiviral bir ilaç kombinasyonu olup, yapılan sınırlı sayı ve kalitede çalışmalarda etkinliği olduğu iddia edilmektedir. Önemli faktör. Ön ilaç olan remdesivir, viral RNA polimerazlarını inhibe etmektedir. Filovirüsler (ör. Ebola) ve koronavirüsler [ör. SARS-CoV ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV)] başta olmak üzere bazı virüslere karşı

geniş kapsamlı aktiviteye sahip olduğu iddia edilmektedir. Koronavirüslerin klinik olmayan modellerinde profilaktik ve terapötik etkinliği bildirilmektedir. Bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda remdesivir kullanılması ile iyileşme gözlemlendiği söylenmektedir(20).

Şiddetli enfeksiyonların tedavisinde kortikosteroidlerin rolü, süregelen bir tartışma olmuştur. COVID-19'da steroidlerin yararları veya zararları hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır. Astım ve KOAH'ı olan hastalarda alevlenmeleri azalttığı bilinmekle birlikte, immün süpresif etkisi sebebiyle kullanımından çekinilebilmektedir(4). IL-6 reseptör antagonistleri olan anakinra ve tocilizumab pahalı ilaçlar olarak bilinmektedir. İnflamatuvar sitokin fırtınasını azaltmak için IL-1 β inhibisyonuna odaklanan çalışmalar ilgi çekmektedir ve antagonist anakinra, araştırılmaktadır. Benzer şekilde hastalarda serum IL-6 düzeyi önemli ölçüde arttığından tocilizumab'ın etkinliği olduğu ifade edilmektedir(21). SARS-CoV-2 hedef hücreye girebilmek için ACE-2 reseptörlerini kullandığından, ACE inhibitörü ve anjiotensin reseptör blokleri kullanan hastalarda teorik olarak virüsün hücreye girmekte zorlanabileceği düşünülmüş ve bazı iddialar ortaya atılmıştır. Ancak, yeterli bilgi bulunmadığından tartışmalar devam etmektedir(22).

2.4. Covid-19 Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Bazı Biyobelirteçler

2.4.1. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin hormonunun 116 amino asit öncüsüdür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, yüksek PCT seviyelerinin COVID-19 şiddeti ile pozitif olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bir meta-analiz, artmış PCT değerlerinin, 5 kat daha ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski ile ilişkili olduğunu da göstermiştir(23).

2.4.2. C- Reaktif Protein (CRP)

İnsan C-reaktif proteini (CRP), hücre duvarından izole edilmiş çökelmiş C-polisakkarit (PnC) olan bir plazma proteini olarak tanımlanmıştır. CRP seviyeleri inflamasyon seviyesi ile ilişkilidir ve konsantrasyon seviyesi yaş, cinsiyet ve fiziksel durum gibi faktörlerden etkilenmez. CRP seviyeleri, pnömoninin erken teşhisi için kullanılır ve iyi bir prognostik göstergedir(24).

CRP seviyelerinin yorumlanması:

1. 0,3 mg /dL'den az olması normal olarak değerlendirilir.
2. 0,3 ila 1,0 mg /dL; normal veya hafif yükseklik olarak değerlendirilir.
3. 1.0 ila 10 mg/dL; orta yüksek olarak değerlendirilir (romatoid artrit, sistemik lupus veya diğer otoimmün hastalıklar, malignensiler, MI, pankreatit, bronşit gibi durumlar).
4. 10 mg / dL'den fazla; anlamlı yükseklik (akut bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, sistemik vaskülit, majör travma).
5. 50 mg / dL'den fazla; ağır enfeksiyon belirticidir. Genellikle yatış gerektiren bakterial enfeksiyonlarda görülmektedir. Sepsisin habercisi de olabilir(25).

2.4.3. Fibrinojen

Fibrinojen molekülü, 29 disülfür köprüsü ile bağlanan 2Aa, 2Bp ve 2p polipeptit zincirlerinden oluşan homodimerik glikoproteindir. Fibrinojen sentezi esas olarak hepatositlerde gerçekleşir. Sağlıklı bireylerde, fibrinojen plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bununla birlikte, fibrinojen bir akut faz proteindir ve akut inflamasyon sırasında plazma fibrinojen seviyeleri çok yüksek seviyelere ulaşabilir. COVID-19 hastalarında oluşan venöz trombo embolinin tanısında ve araştırılmasında önemli bir rolü vardır(26).

2.4.4. Ferritin

Bir demir depolama proteini olan ferritin, birincil demir depolama mekanizmasıdır ve demir homeostazı için kritik öneme sahiptir. İnsanlarda demirin çoğu, oksijenin vücutta taşınmasını kolaylaştıran globin proteinlerine entegre edilmiştir. Demir, elektron transfer zincirinde anahtar bir bileşen olarak hizmet vererek oksijeni kullanılabilir hücrel enerjiye dönüştürmede de kritik öneme sahiptir. Düşük serum ferritini, sağlıklı hastalarda demir eksikliği anemisi için oldukça spesifiktir, çünkü klinik olarak önemli başka hiçbir durum çok düşük seviyelerle sonuçlanmayacaktır. Altta yatan enflamasyon veya enfeksiyonu olan hastalarda, ferritinin diğer demir eksikliği belirteçleri, özellikle

de çözünür transferin reseptörü ile birlikte kullanılması, klinisyenin inflamasyon anemisi ile demir eksikliği anemisini ayırt etmesine olanak sağlar(27).

2.4.5. D-Dimer

D-dimer bir koagülopati belirticidir. Yüksek D-dimer seviyeleri, daha şiddetli COVID-19 hasta vakalarına eşlik ettiği için Çin'in Wuhan kentinde erken dönemde prognostik faktörler olarak kabul edildi. Bu çalışmalarda D-dimer referans değerleri çok değişkenlik gösterdiği için çok sağlıklı bir sonuç elde edilememiştir(28).

2.4.6. Troponin

Troponin, iskelet ve kardiyak miyositler içindeki kasılma aparatının bir bileşenidir. Kalsiyum iyonları ile birlikte, troponin proteinleri, kas kasılmasının kayan filament mekanizmasının bir parçası olarak aktin ve miyozin filamentleri arasındaki etkileşimi düzenler ve kolaylaştırır. Kardiyak troponin (cTn), üç alt birimden oluşan bir komplekstir. Miyokardiyal hasarın tanısız biyobelirteçleri olarak kardiyak troponinlerin rolü iyi bilinmektedir. İlk 1. nesil testlerden bu yana, 5. nesil yüksek hassasiyetli kardiyak troponin (hs-cTn) testleri geliştirilmiştir ve günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (29).

2.4.7. Kreatinin Kinaz (CK)

Tüm omurgalılarda bulunan kreatin kinaz; kreatin ve ATP'nin geri dönüşümlü reaksiyonunu katalize ederek fosfokreatin ve ADP oluşturur. Kreatin kinaz, yüksek enerji gereksinimi olan hücrelerin enerji homeostazında önemli bir rol oynar. Kreatinin kinaz klinik öneme sahiptir ve seviyeleri rutin olarak miyokardiyal ve iskelet kası bozukluklarının bir göstergesi olarak ve akut miyokardiyal enfarktüs tanısı için kullanılır(30).

2.4.8. Laktat Dehidrogenaz

Laktat dehidrogenaz, anaerobik koşullar altında piruvatın laktata tersine çevrilebilir dönüşümünü katalize eden yaygın bir sitoplazmik enzimdir. İnsan dokularındaki yaygın lokalizasyon nedeniyle, bu enzimin aktivitesi, kalp ve karaciğer hasarı, hematolojik rahatsızlıklar ve kanser dahil olmak üzere çok sayıda patolojik duruma atfedilebilir

hücre hasarından sonra kanda önemli ölçüde artar. Glikoz metabolizmasında, LDH enzimi piruvatı laktata dönüştürür. LDH salgılanması, SARS-CoV-2'nin neden olduğu pnömoni gibi viral enfeksiyona veya akciğer hasarına işaret ederek hücre zarının nekrozunu gösterir. LDH seviyelerini COVID-19 hastalığının ilerlemesi ile ilişkilendiren ikna edici kanıtlar vardır(31).

2.4.9. ProBNP

BNP başlangıçta domuz beyinde keşfedildi, ancak en büyük konsantrasyonlar kalpte bulunur. Miyositlerin gerilmesine ve / veya aşırı basınç yüklenmesine yanıt olarak ventriküllerde sentezlenen 32 amino asitli bir peptittir. BNP, fibroblastların ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını, sempatik sinir aktivitesini, su ve tuz tutulmasını, antidiürez hormonunun salınmasını ve aldosteron sentezini azaltır. Natriüretik peptitlerin serum seviyeleri kalp yetmezliğinin seviyesinin göstergesidir. ProBNP'nin akut pulmoner emboli için prognostik önemi vardır(32).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20/01/2021 tarih ve 2021/67 numaralı onay kararı ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Retrospektif-kohort olan bu çalışmada acil servise 1/04/2020 ile 30/10/2020 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü ve ICD tanı kodu COVID-19 olan hastalar dahil edilmiştir. Yaklaşık 1200 hastanın dosyası taranarak çalışmaya 194 hasta dahil edilmiştir. Hastalarla ilgili bilgiler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nin Bilgi İşlem Merkezi, Hasta Bilgi Yönetim Sistemi, Hastane Arşivi ve Acil Tıp Anabilim Dalı kayıtlarının taranmasıyla elde edildi. Yeterli veriye ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Gruplandırma

Erciyes Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvuran COVID-19 tanısı almış olan 18 yaş üzerinde olan hastalardan seçilmiştir. Araştırmada 3 hasta grubu incelenmiştir. Birinci grup, hafif vakalar olarak nitelenebilecek olan ayaktan başvuran hastalardan; ikinci grup, servis yatışı gerektiren hastalardan; üçüncü grup ise, yoğun bakım yatışı gerektiren COVID-19 klinik tanılı hastalardan oluşturulmuştur.

Grup I, ayaktan takibi yapılan hasta grubunun belirlenmesi: Ateş, kuru öksürük, kırıklık, balgam çıkarma, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas/eklem ağrısı, bulantı/kusma, burun akıntısı, ishal şikâyet veya şikayetleri ile acil servise başvuran hastalarda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonrası klinik tanı olarak COVID-19

düşünülen vakalar arasında boğaz sürüntü testi pozitif çıkanlar değerlendirilmeye alınmıştır. Bu vakalarda ayaktan takibe geçildiği için PCR test sonuçları dosyadan öğrenilmiştir ve araştırma kriterlerini sağlayan olgular seçilmiştir.

Grup II, servis yatışı gerektiren hasta grubunun belirlenmesi: Ateş, kuru öksürük, kırıklık, balgam çıkarma, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas/eklem ağrısı bulantı/kusma, burun akıntısı, karın ağrısı ve ishal şikâyet ya da şikayetleri ile acil servise başvuran hastalarda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile klinik tanı düşünülen vakalardan servise yatışı yapılmış hastalardan değerlendirilmeye alınmıştır.

Grup III, yoğun bakım takibi gerektiren hasta grubunun belirlenmesi: Ateş, öksürük, balgam çıkarma, kas ağrısı, halsizlik, karın ağrısı, ishal, baş ağrısı, baş dönmesi, nefes darlığı ve/veya genel durum bozukluğu şikâyet ya da şikayetleri ile acil servise başvuran hastalarda anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonrası; klinik olarak COVID 19 tanısı ve yoğun bakıma ünitesine yatış yapılmış olan vakalardan araştırma kriterlerine uygun olan hastalar seçilmiştir.

Laboratuvar verileri; tam kan sayımı değişkenleri, biyokimyasal ve hematolojik analiz değişkenleri ile görüntüleme bulgularından oluşturulmuştur.

Tam kan sayımı ve serum biyokimyasal analizlerinde elde edilen sonuçlar kaydedilecektir. Görüntüleme olarak direkt grafi ve BT analizleri ile pnömoni varlığı ya da yokluğu öncelikli olarak saptanacaktır.

Çalışmaya dahil edilecek hastaların laboratuvar parametreleri ve şikâyetleri (*ateş, öksürük, nefes darlığı, eklem ağrısı, halsizlik, boğaz ağrısı, ishal, tat koku kaybı*) COVID-19 mortalitesi açısından risk faktörleri olup olmadıklarının değerlendirilmesi yapılacaktır. Kalp yetmezliğinin göstergesi olan ProBNP, troponin düzeylerinin ve diğer biyokimyasal parametrelerin COVID-19 hastalığının şiddeti ve mortalitesi ile olan ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları çarpıklık ve basıklık (Skewness ve Kurtosis) katsayıları, Kolmogorov Smirnov testi ve Histogram ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki farklı grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi, üç veya üzeri grup arasında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda anlamlı bir farklılığın elde edilmesi durumunda farkın hangi gruplar arasından kaynaklandığını belirlemek amacıyla ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare/Fisher exact analizi ile incelenmiş, gruplar arasında anlamlı bir farklılığın elde edilmesi durumunda ise Bonferroni düzeltmeli izleme (follow-up) testi yapılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman (Spearman's rho) korelasyon analizi ile incelenmiştir. Yoğun bakıma veya servise yatış durumunu öngören değişkenlerin belirlenmesi için ise lojistik regresyon analizi; duyarlılık (sensitivity), seçicilik (specificity), pozitif ve negatif öngörülebilirlik değerlerini (Positive and Negative Predictive Values) hesaplamak amacıyla Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi yapılmıştır. Bütün analizlerde SPSS.23 ve MedCalc programları kullanılmış, anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler

Araştırmaya 128 (%66) serviste, 37 (%19) yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve 29 (%15) ayaktan tedavi gören toplam 194 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmada yaş aralığı 18 ile 93 arasında değişmekteyken, ortalama yaş 50.46 ± 17.64 , medyan yaşı ise 49 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılanların 106'sı (%55) erkek, 88'i (%44) kadın olup, PCR testi %79 vakada pozitif ve BT %72 hastada anlamlı bulgu içerecek şekilde tespit edilmiştir. Halen 162 (%84) kişi yaşıyorken, 32 (%16) olgu vefat etmiştir. En sık semptom, ateş (%58) ve halsizlik (%53) olarak bulunmuştur. Araştırmaya dâhil edilen hastaların diğer bazı sosyodemografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Demografik Bilgiler ve Hasta Şikayetleri

	Frekans	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	88	45.4
Erkek	106	54.6
Bölüm		
Servis	128	66.0
Yoğun bakım ünitesi	37	19.1
Ayaktan tedavi	29	14.9
Şikâyet		
Halsizlik		
Var	104	53.6
Yok	90	46.4
Ateş		
Var	114	58.8
Yok	80	41.2
Boğaz ağrısı		
Var	93	47.9
Yok	101	52.1
Öksürük		
Var	87	44.8
Yok	107	55.2
Nefes darlığı		
Var	45	23.2
Yok	149	76.8
Eklem ağrısı		
Var	53	27.3
Yok	141	72.7
İshal		
Var	23	11.9
Yok	171	88.1
Mide bulantısı		
Var	13	6.7
Yok	181	93.3
Baş dönmesi		
Var	16	8.2
Yok	178	91.8
Baş ağrısı		
Var	64	33.0
Yok	130	67.0
Karın ağrısı		
Var	30	15.5
Yok	164	84.5
BT bulgu		
VAR	140	72.2
YOK	54	27.8
PCR test		
POZİTİF	153	78.9
NEGATİF	41	21.1
Mortalite		
Yaşıyor	162	83.5
EXİTUS	32	16.5

Tablo 2. Hastaların Yaş ve Laboratuvar Parametrelerinin Ortalama ve Medyan Değerleri

Parametre	n	Ort. $\pm$ SS.	Medyan (Min.- Maks.)
Yaş	194	50.46 $\pm$ 17.64	49.00 (18.00- 93.00)
Lenfosit (μ L)	194	1676.24 $\pm$ 1457.98	1400.00 (160.00- 12650.00)
CRP (mg/L)	194	43.41 $\pm$ 69.65	11.80 (.20- 368.00)
Prokalsitonin (ng/mL)	194	.50 $\pm$ 3.64	.06 (.00- 50.00)
ProBNP (pg/mL)	194	1505.04 $\pm$ 5295.97	53.30 (5.00- 35000.00)
BUN (mg/L)	194	18.95 $\pm$ 15.52	13.70 (5.00- 105.00)
CK (U/L)	194	139.29 $\pm$ 228.76	76.00 (14.00- 1714.00)
CK-MB (IU/L)	194	27.58 $\pm$ 29.14	19.00 (.40- 247.00)
Troponin (ng/mL)	194	.04 $\pm$.27	.01 (.00- 3.77)
D-dimer (μ g/L)	194	1348.24 $\pm$ 2855.30	455.00 (190.00- 22500.00)
Ferritin (ng/mL)	194	490.02 $\pm$ 1691.87	166.00 (6.60- 21147.00)
Fibrinojen (mg/L)	192	391.00 $\pm$ 159.93	363.00 (84.00- 860.00)
Kreatinin (mg/L)	194	1.05 $\pm$.63	.90 (.44- 5.23)
CKD-EPI	194	84.85 $\pm$ 30.03	90.00 (10.00- 151.00)
Hb (g/dL)	194	13.09 $\pm$ 2.36	13.35 (5.30- 17.60)
Platelet ($10^3/\mu$ L)	194	243.88 $\pm$ 95.39	229.00 (5.00- 660.00)
RDW (%)	194	14.06 $\pm$ 2.32	13.25 (10.20- 25.60)
Hematokrit (%)	194	39.86 $\pm$ 6.41	41.00 (21.00- 52.00)
GGT (u/L)	193	55.52 $\pm$ 110.10	25.00 (2.00- 906.00)
Inr	182	1.14 $\pm$.35	1.07 (.80- 3.76)
Wbc (μ L)	194	9373.98 $\pm$ 16735.73	6040.00 (6.74- 170000.00)
Sodyum (mmol/L)	194	139.43 $\pm$ 3.79	140.00 (120.00- 152.00)
Fosfor (mg/L)	194	3.46 $\pm$.96	3.34 (1.30- 8.80)
Kalsiyum (mg/L)	194	8.98 $\pm$.68	9.07 (6.72- 10.83)
Klor (mmol/L)	194	101.07 $\pm$ 4.22	101.00 (84.00- 117.00)
Magnezyum (mmol/L)	194	.86 $\pm$.12	.86 (.08- 1.47)
Potasyum (mmol/L)	194	4.58 $\pm$.57	4.52 (3.35- 6.82)
Alt (u/L)	194	47.63 $\pm$ 185.98	22.00 (1.00- 2483.00)
Ast (u/L)	194	46.70 $\pm$ 127.44	25.00 (10.00- 1571.00)
Nötrofil (μ L)	194	6037.78 $\pm$ 7643.39	3785.00 (540.00- 80790.00)
MPV (%)	194	10.57 $\pm$.99	10.50 (8.60- 13.60)
PDW (%)	194	12.43 $\pm$ 2.26	12.00 (8.30- 19.20)

4.2. Vaka Gruplarının Tam Kan Sayımı ve Biyokimyasal Değişkenlerinin Karşılaştırmalı Analizi

Yaş açısından bakıldığında YBÜ gereken hastaların yaş ortalamasının (69.16 ± 13.94), ayakta tedavi yapılan hastaların yaş ortalamasından (38.55 ± 11.77) daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < .001$). YBÜ (1619.19 ± 2679.00) tedavisi gören hastalarda, ayakta tedavi gören vakalara göre (1865.52 ± 829.57) lenfosit sayımlarının istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p = .00003$). CRP değeri YBÜ ($118.80 \pm 100.57 \text{ mg/L}$) tedavi gören hastalarda; serviste ($28.17 \pm 48.43 \text{ mg/L}$) ve ayakta tedavi gören olgulara ($14.47 \pm 18.81 \text{ mg/L}$) göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < .001$). Ferritin değerlerinin YBÜ ($1577.54 \pm 3675.24 \text{ ng/mL}$) tedavi gören hastalarda; serviste ($261.90 \pm 293.29 \text{ ng/mL}$) ve ayakta tedavi gören hastalardan ($109.35 \pm 150.22 \text{ ng/mL}$) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < .001$). D-dimer değerlerinin YBÜ ($1577.54 \pm 3675.24 \mu\text{g/L}$) tedavi gören hastalarda; serviste ($261.90 \pm 293.29 \mu\text{g/L}$) ve ayakta tedavi gören hastalara kıyasla ($109.35 \pm 150.22 \mu\text{g/L}$) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < .001$).

Diğer değişkenlerden istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulunanlar Hb, hematokrit, RDW, platelet, sodyum, troponin, CK, CK-MB, ProBNP, prokalsitonin, GGT, kreatinin, CKD-EPI, fibrinojen ve INR'den oluşmaktadır. Hb, YBÜ ($11.05 \pm 2.70 \text{ g/dL}$) tedavisi gören hastalarda; serviste ($13.57 \pm 2.03 \text{ g/dL}$) ve ayakta tedavi alan vakalara göre ($13.58 \pm 1.84 \text{ g/dL}$) düşük olarak bulunmuştur ($p < .001$). Hematokrit, YBÜ ($\%32.49 \pm 6.70$) tedavisi gören olgularda; serviste ($\%41.59 \pm 5.10$) ve ayakta tedavi görenlere göre ($\%41.65 \pm 4.36$) düşük saptanmıştır ($p < .001$). Platelet değerlerinde, YBÜ ($217.70 \pm 122.18 \times 10^3/\mu\text{L}$) tedavisi gören hastalarda, ayakta tedavi görenlere göre ($267.07 \pm 77.01 \times 10^3/\mu\text{L}$) düşüklük görülmüştür ($p = .012$). RDW değerinin YBÜ'de ($\%16.77 \pm 2.90$) tedavi gören hastalarda; serviste ($\%13.41 \pm 1.59$) ve ayakta tedavi alanlara ($\%13.48 \pm 1.66$) göre yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < .001$). Prokalsitonin, YBÜ'de ($2.26 \pm 8.18 \text{ ng/mL}$) tedavi gören hastalarda; serviste ($.08 \pm .10 \text{ ng/mL}$) ve ayakta tedavi görenlere göre ($.06 \pm .05 \text{ ng/mL}$) yüksek bulunmuştur ($p < .001$). Sodyum, YBÜ ($137.86 \pm 6.26 \text{ mmol/L}$) tedavisi alanlarda; servis ($139.78 \pm 2.92 \text{ mmol/L}$) ve ayakta tedavi alan vakalara göre ($139.86 \pm 2.39 \text{ mmol/L}$) düşük çıkmıştır ($p = .017$). CK değeri,

YBÜ (229.70 ± 332.50 U/L) tedavisi gören hastalarda; servis (128.53 ± 209.58 U/L) ve ayaktan tedavi gören olgulara göre (71.45 ± 56.90 U/L) yüksek çıkmıştır ($p < .001$). CK-MB, YBÜ hastalarında (39.24 ± 37.00 IU/L); servis olgularından (23.17 ± 18.62 IU/L) yüksek saptanmıştır ($p = .001$). ProBNP ölçüm sonuçları, YBÜ (5402.19 ± 9361.67 pg/mL) tedavisi gören hastalarda; servis (706.32 ± 3497.62 pg/mL) ve ayaktan tedavi gören (58.18 ± 63.07 pg/mL) vakalara göre yüksek saptanmıştır ($p < .001$). Troponin değerleri, YBÜ'de ($.17 \pm .62$ ng/mL) tedavi gören hastalarda; serviste ($.00 \pm .00$ ng/mL) ve ayaktan bakılan vakalara ($.01 \pm .02$ ng/mL) göre yüksek bulunmuştur ($p < .001$). GGT değeri, YBÜ (83.64 ± 127.30 u/L) tedavisi alanlarda; servis (53.21 ± 114.90 u/L) ve ayaktan olan hastalara (30.79 ± 36.23 u/L) göre yüksek çıkmıştır ($p = .005$). Fibrinojen, YBÜ hastalarında (478.92 ± 194.26 mg/dL); servis (375.62 ± 148.18 mg/dL) ve ayaktan hastalara (345.66 ± 120.51 mg/dL) göre yüksek saptanmıştır ($p < .001$). Kreatinin değeri, YBÜ 'deki olgularda (1.59 ± 1.13 mg/dL); servis (1.59 ± 1.13 mg/dL) ve ayaktan hastalara ($.83 \pm .18$ mg/dL) göre yüksek tespit edilmiştir ($p < .001$). CKD_EPI değerleri, YBÜ (51.89 ± 29.64) tedavisi gören hastalarda; serviste (90.40 ± 24.79) ve ayaktan tedavi görenlere (102.41 ± 20.13) kıyasla düşük çıkmıştır ($p < .001$). INR, YBÜ hastalarında ($1.41 \pm .66$); servis ($1.08 \pm .16$) ve ayaktan vakalara ($1.05 \pm .09$) göre yüksek görülmüştür ($p = .001$).

Tablo 3. Servis, YBÜ, Ayaktan Tedavi Hastalarının Yaş ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	AYAKTAN TEDAVİ			SERVİS			YBÜ			p
	n	Ort.±SS.	Medyan (Min.- Maks.)	n	Ort.±SS.	Medyan (Min.- Maks.)	n	Ort.±SS.	Medyan (Min.- Maks.)	
Yaş*	29	38.55±11.77	39.00 (20.00- 64.00)	128	47.76±15.68	46.50 (18.00- 84.00)	37	69.16±13.94	72.00 (30.00- 93.00)	<.001
Lenfosit* (µL)	29	1865.52±829.57	1700.00 (770.00- 4130.00)	128	1649.84±1017.05	1455.00 (420.00- 9200.00)	37	1619.19±2679.00	660.00 (160.00- 12650.00)	<.001
CRP* (mg/L)	29	14.47±18.81	7.70 (.26- 66.93)	128	28.17±48.43	8.80 (.20- 350.00)	37	118.80±100.57	85.00 (2.00- 368.00)	<.001
Ferritin* (ng/mL)	29	109.35±150.22	67.00 (9.37- 683.00)	128	261.90±293.29	160.50 (6.60- 1606.00)	37	1577.54±3675.24	625.00 (37.00- 21147.00)	<.001
D-dimer* (µg/L)	29	448.28±313.35	370.00 (190.00- 1190.00)	128	596.63±572.87	405.00 (190.00- 3570.00)	37	4653.78±5346.26	2300.00 (200.00- 22500.00)	<.001
Hb* (g/dL)	29	13.58±1.84	13.60 (9.40- 16.90)	128	13.57±2.03	13.80 (7.20- 17.60)	37	11.05±2.70	11.20 (5.30- 15.90)	<.001
WBC* (µL)	29	6300.92±2896.11	5880.00 (6.74- 12580.00)	128	7601.02±14758.17	5730.00 (780.00- 170000.00)	37	17916.11±25157.52	11460.00 (96.00- 120000.00)	<.001
Platelet* (10 ³ /µL)	29	267.07±77.01	274.00 (76.00- 406.00)	128	246.19±89.23	224.50 (103.00- 565.00)	37	217.70±122.18	198.00 (5.00- 660.00)	.012
Hematokrit* (%)	29	41.65±4.36	41.00 (30.90- 50.00)	128	41.59±5.10	42.00 (27.00- 52.00)	37	32.49±6.70	32.00 (21.00- 45.00)	<.001
RDW* (%)	29	13.48±1.66	13.10 (11.70- 18.30)	128	13.41±1.59	13.10 (10.20- 20.70)	37	16.77±2.90	16.00 (13.00- 25.60)	<.001
Nötrofil* (µL)	29	3922.07±1971.22	3410.00 (540.00- 10280.00)	128	4021.64±2612.39	3300.00 (960.00- 15670.00)	37	14670.81±13836.47	11500.00 (1090.00- 80790.00)	<.001
MPV* (%)	29	10.67±1.15	10.90 (8.90- 13.00)	128	10.53±.95	10.40 (8.60- 13.60)	37	10.62±1.05	10.60 (8.80- 12.60)	.713
PDW* (%)	29	12.44±2.31	12.30 (9.50- 18.10)	128	12.34±2.15	11.90 (8.80- 19.20)	37	12.75±2.61	12.90 (8.30- 18.80)	.728
Prokalsitonin* (ng/mL)	29	.06±.05	.05 (.02- .20)	128	.08±.10	.05 (.00- .78)	37	2.26±8.18	.41 (.04- 50.00)	<.001
ProBNP* (pg/mL)	29	58.18±63.07	29.00 (5.00- 273.00)	128	706.32±3497.62	38.00 (5.00- 35000.00)	37	5402.19±9361.67	1384.00 (155.00- 35000.00)	<.001
BUN* (mg/dL)	29	11.67±3.10	10.70 (5.00- 17.00)	128	15.75±10.36	13.00 (6.00- 76.00)	37	35.73±23.17	30.00 (10.50- 105.00)	<.001
CK* (U/L)	29	71.45±56.90	55.00 (14.00- 246.00)	128	128.53±209.58	78.50 (26.00- 1714.00)	37	229.70±332.50	96.00 (26.00- 1447.00)	.002
CK-MB* (IU/L)	29	32.21±47.20	20.00 (4.00- 247.00)	128	23.17±18.62	17.50 (.40- 113.00)	37	39.24±37.00	30.00 (2.86- 217.00)	.001
Troponin* (ng/mL)	29	.00±.00	.00 (.00- .02)	128	.01±.02	.00 (.00- .16)	37	.17±.62	.03 (.01- 3.77)	<.001
Fibrinojen* (mg/dL)	29	345.66±120.51	348.00 (173.00- 587.00)	126	375.62±148.18	346.00 (116.00- 827.00)	37	478.92±194.26	480.00 (84.00- 860.00)	.001

Tablo 3 (devamı). Servis, YBÜ, Ayaktan Tedavi Hastalarının Yaş ve Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	AYAKTAN TEDAVİ				SERVİS			YBÜ		
	n	Ort.±SS.	Medyan (Min.- Maks.)	n	Ort.±SS.	Medyan (Min.- Maks.)	n	Ort.±SS.	Medyan (Min.- Maks.)	p
Kreatinin* (mg/L)	29	.83±.18	.85 (.50- 1.36)	128	.94±.36	.88 (.44- 3.00)	37	1.59±1.13	1.15 (.53- 5.23)	<.001
CKD-EPI*	29	102.41±20.13	103.00 (42.00- 134.00)	128	90.40±24.79	91.50 (11.00- 151.00)	37	51.89±29.64	49.00 (10.00- 103.00)	<.001
GGT* (u/L)	29	30.79±36.23	16.00 (7.00- 184.00)	128	53.21±114.90	25.00 (2.00- 906.00)	36	83.64±127.30	38.00 (8.00- 708.00)	.005
Alt* (u/L)	29	28.56±22.77	20.00 (8.00- 100.00)	128	31.06±38.31	22.00 (5.00- 331.00)	37	119.88±416.19	23.00 (1.00- 2483.00)	.781
Ast* (u/L)	29	32.76±20.91	26.00 (14.00- 98.00)	128	32.04±32.77	24.00 (10.00- 343.00)	37	108.35±279.48	32.00 (11.00- 1571.00)	.088
Sodyum* (mmol/L)	29	139.86±2.39	139.00 (135.00- 145.00)	128	139.78±2.92	140.00 (132.00- 146.00)	37	137.86±6.26	137.00 (120.00- 152.00)	.017
Fosfor* (mg/dL)	29	3.46±.65	3.30 (2.54- 4.80)	128	3.35±.75	3.34 (1.30- 5.38)	37	3.82±1.57	3.55 (1.85- 8.80)	.580
Kalsiyum* (mg/dL)	29	9.42±.53	9.29 (8.69- 10.57)	128	9.13±.48	9.16 (8.14- 10.83)	37	8.13±.68	7.94 (6.72- 9.41)	<.001
Klor* (mmol/L)	29	102.48±2.72	103.00 (97.00- 107.00)	128	101.21±3.63	102.00 (92.00- 111.00)	37	99.46±6.23	100.00 (84.00- 117.00)	.011
Magnezyum* (mmol/L)	29	.87±.06	.87 (.76- 1.05)	128	.85±.11	.86 (.08- 1.13)	37	.89±.18	.88 (.48- 1.47)	.671
Potasyum* (mmol/L)	29	4.70±.67	4.52 (3.54- 6.82)	128	4.54±.48	4.51 (3.55- 5.95)	37	4.59±.74	4.61 (3.35- 6.60)	.644
INR*	29	1.05±.09	1.04 (.91- 1.34)	116	1.08±.16	1.07 (.80- 2.37)	37	1.41±.66	1.13 (.94- 3.76)	.001

* Kruskal-Wallis test

4.3. Tüm Vakaların Sağkalım, Tanısal Testlerin ve Şikâyetlerin Karşılaştırmalı Analizi

YBÜ tedavisi gören hastalardaki öksürük şikâyeti (%75) oranı, servis (%36) ve ayakta olanlardaki (%41) oranlara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek tespit edilmiştir ($p=.00056$). Benzer şekilde YBÜ hastalarındaki nefes darlığı oranı (%70), servis (%36) ve ayakta tedavi alanlara (%0) göre istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek olarak görülmüştür ($p=.00088$). Diğer şikâyetler hasta grupları arasında benzer bulunmuş olup, ayrıntılar tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastalarının Sağkalım, Tanısal Test ve Şikâyetlerinin Karşılaştırmalı Analizi

	YBÜ		Servis		Ayaktan tedavi		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sağkalım*									.00014
Yaşıyor	6	16.2	127	99.2	29	100.0	162	83.5	
Eksitus	31	83.8	1	0.8	0	0.0	32	16.5	
Cinsiyet*									.164
Kadın	13	35.1	58	45.3	17	58.6	88	45.4	
Erkek	24	64.9	70	54.7	12	41.4	106	54.6	
Bt bulgu*									.170
Var	26	70.3	97	75.8	17	58.6	140	72.2	
Yok	11	29.7	31	24.2	12	41.4	54	27.8	
PCR test*									.086
Pozitif	25	67.6	102	79.7	26	89.7	153	78.9	
Negatif	12	32.4	26	20.3	3	10.3	41	21.1	
Halsizlik*									.978
Var	20	54.1	68	53.1	16	55.2	104	53.6	
Yok	17	45.9	60	46.9	13	44.8	90	46.4	
Ateş*									.913
Var	22	59.5	76	59.4	16	55.2	114	58.8	
Yok	15	40.5	52	40.6	13	44.8	80	41.2	
Boğaz ağrısı*									.994
Var	18	48.6	61	47.7	14	48.3	93	47.9	
Yok	19	51.4	67	52.3	15	51.7	101	52.1	
Öksürük*									.00056
Var	28	75.7	47	36.7	12	41.4	87	44.8	
Yok	9	24.3	81	63.3	17	58.6	107	55.2	
Nefes darlığı*									.00088
Var	26	70.3	19	14.8	0	0.0	45	23.2	
Yok	11	29.7	109	85.2	29	100.0	149	76.8	
Eklem ağrısı*									.121
Var	7	18.9	41	32.0	5	17.2	53	27.3	
Yok	30	81.1	87	68.0	24	82.8	141	72.7	

Tablo 4 (devamı). Hastalarının Sağkalım, Tanısal Test ve Şikayetlerinin Karşılaştırmalı Analizi

	YBÜ		Servis		Ayaktan tedavi		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
İshal*									.925
Var	4	10.8	16	12.5	3	10.3	23	11.9	
Yok	33	89.2	112	87.5	26	89.7	171	88.1	
Mide bulantısı*									.315
Var	4	10.8	6	4.7	3	10.3	13	6.7	
Yok	33	89.2	122	95.3	26	89.7	181	93.3	
Baş dönmesi*									.062
Var	3	8.1	13	10.2	0	0.0	16	8.2	
Yok	34	91.9	115	89.8	29	100.0	178	91.8	
Baş ağrısı*									.786
Var	13	35.1	43	33.6	8	27.6	64	33.0	
Yok	24	64.9	85	66.4	21	72.4	130	67.0	
Karın ağrısı*									.295
Var	3	8.1	21	16.4	6	20.7	30	15.5	
Yok	34	91.9	107	83.6	23	79.3	164	84.5	

* Kruskal-Wallis test

4.4.Servis Yatışı Öngörmede Belirleyici Bulunan Değişken

Servise yatan hastalarda ferritin değerinin ≥ 6.6 ng/mL olduğu saptanmış olup, anılan değerlerde ferritin servise yatışını öngörmede duyarlılığı %100 (97.2- 100.0) ve özgüllüğü ise % 0.00 (0.0 - 11.9) olarak bulunmuştur (Tablo 6). Tablo 5’de verilen diğer değişkenlerin servise yatışını öngörmediği tespit edilmiştir.

Tablo 5. ProBNP, prokalsitonin, troponin, D-dimer, fibrinojen, CRP, lenfosit ve ferritin değerlerinin servise yatış durumunu öngörmede lojistik regresyon sonucu

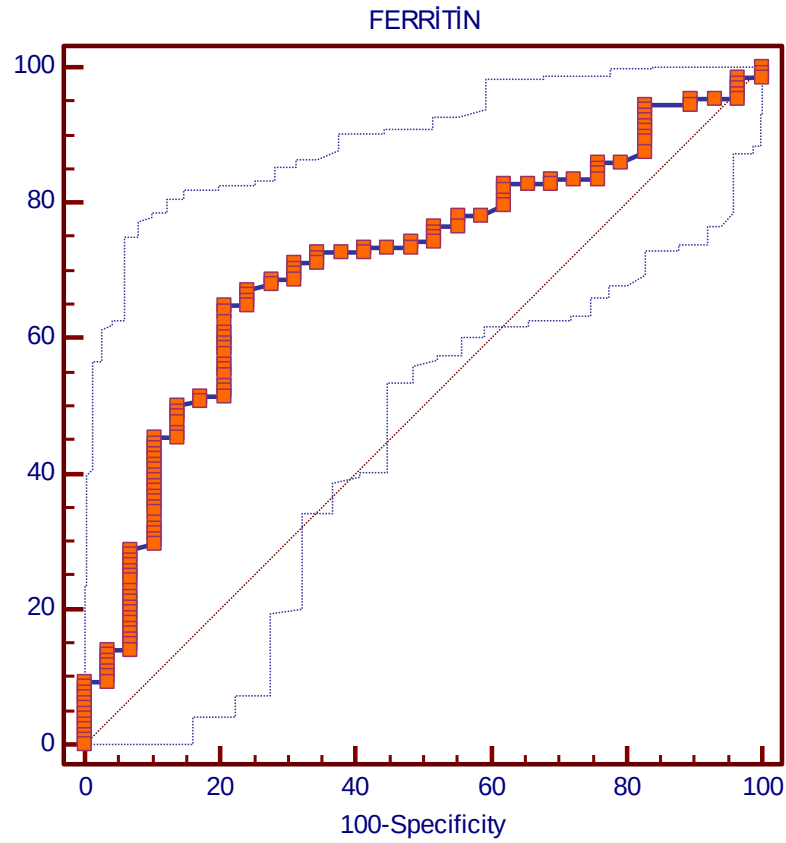
	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
ProBNP	.002	.002	1.280	1	.258	1.002
Prokalsitonin	5.046	3.714	1.845	1	.174	155.363
Troponin	87.392	62.996	1.925	1	.165	8.996
D-dimer	.001	.001	1.736	1	.188	1.001
Fibrinojen	.002	.002	1.025	1	.311	1.002
CRP	.013	.009	2.166	1	.141	1.014
Lenfosit	.000	.000	1.067	1	.302	1.000
Ferritin	.004	.002	6.255	1	.012	1.004

Tablo 6. Servise Yatış Durumunu Öngörmeye Ferritin Duyarlılık ve Seçicilik Değerleri

Servis için kesme puan değerleri	Eğri altındaki alan	Duyarlılık (Sensitivity) (%95 Güven aralığı)	Specificity (Seçicilik) (%95 Güven aralığı)	+ LR (%95 Güven aralığı)	- LR (%95 Güven aralığı)	+ PV (%95 Güven aralığı)	- PV (%95 Güven aralığı)
Ferritin ≥ 6.6	AUC=.709. p=.00041	100.00 (97.2 - 100.0)	0.00 (0.0 - 11.9)	1.00 (1.0 - 1.0)	-	81.5 (74.6 - 87.3)	-

+ PV Pozitif prediktif değer (Positive Predictive Values); - PV Negatif prediktif değer (Negative Predictive Values)

+ LR Pozitif olabilirlik oranı (Positive Likelihood Ratio); - LR Negatif olabilirlik oranı (Negative Likelihood Ratio)



Grafik 1. Servise yatış durumunu öngörmeye ferritin parametresinin ROC eğrisi

4.5.YBÜ Yatışı Öngörmeye Belirleyici Bulunan Değişkenler

Yapılan logistik regresyon analizi ile ProBNP, prokalsitonin, troponin, D-dimer, fibrinojen, CRP ve ferritinin yoğun bakıma yatış durumunu görmede anlamlı bir parametre olduğu tespit edilmiştir (Tablo 7). ProBNP değeri için ybü yatışta kesim değeri >152 pg/mL olarak bulunmuş olup, ilgili duyarlılık %100 spesifitesi %96,55 olarak saptanmıştır. Prokalsitoninin yatışı öngörmedeki kesim değeri $>0,87$ ng/mL olarak bulunmuştur ve hem duyarlılık hem de özgüllük %100 çıkmıştır. Troponin ölçümünün yatışı öngörmedeki kesim değeri 0.006 ng/mL üzerinde olmak üzere duyarlılığı %100 özgüllüğü ise %89,66 olarak görülmüştür. D-dimer için kesim değeri (>490 μ g/L) ve bu değere ait duyarlılık ve özgüllük sırası ile %91,89 ve %72,41 olarak bulunmuştur. Fibrinojen kesim değeri 402 mg/dL üzerinde olup, yatışı ön görme duyarlılığı %70,27 özgüllük %72,41 olarak bulunmuştur. CRP değerinin yatışı öngörmeye kesim değeri 19 mg/L üzeri olarak çıkmıştır. CRP'nin bu değerler üzerinden

yatışı öngörmedeki duyarlılığı %86,49 özgüllüğü %86,21 olarak görülmektedir. Ferritin için YBÜ yatışı öngörme kesim, duyarlılık ve özgüllük değerleri sırası ile >174 ng/mL, %81,08 ve %89,66 olarak bulunmuştur (Tablo 8).

Tablo 7. ProBNP, Prokalsitonin, Troponin, D-dimer, Fibrinojen, CRP, Lenfosit ve Ferritin Değerlerinin Yoğun Bakıma Yatış Durumunu Öngörmede Lojistik Regresyon Sonucu

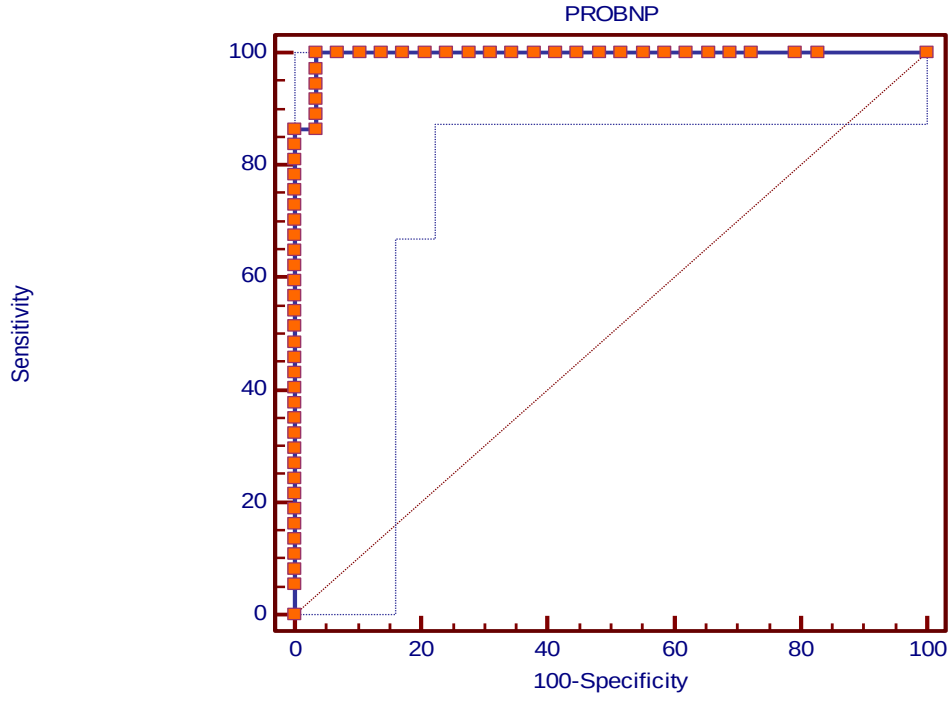
	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
ProBNP	.030	.012	5.961	1	.015	1.031
Prokalsitonin	20.948	6.502	10.381	1	.001	1252250967.171
Troponin	395.241	107.139	13.609	1	.00009	4.479E+171
D-dimer	.003	.001	10.869	1	.001	1.003
Fibrinojen	.005	.002	8.072	1	.004	1.005
CRP	.052	.014	12.790	1	.00081	1.053
Lenfosit	.000	.000	.230	1	.632	1.000
Ferritin	.006	.002	10.779	1	.001	1.006

Tablo 8. Yoğun Bakıma Yatış Durumunu Öngörmeye Bazı Parametrelerin Duyarlılık ve Seçicilik Değerleri

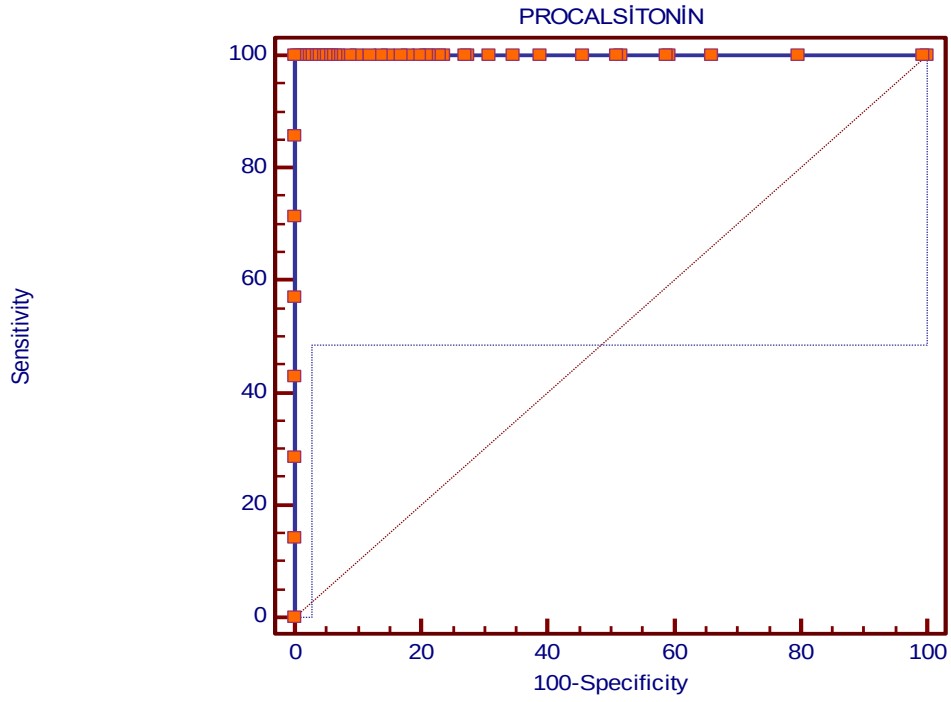
Yoğun bakım yatış ihtiyacı için kesme puan (cutoff) değerleri	Eğri altındaki alan	Duyarlılık (Sensitivity) (%95 Güven aralığı)	Specificity (Seçicilik) (%95 Güven aralığı)	+ LR (%95 Güven aralığı)	- LR (%95 Güven aralığı)	+ PV (%95 Güven aralığı)	- PV (%95 Güven aralığı)
ProBNP> 152	AUC=.995. p<.001	100.00 (90.5- 100.0)	96.55 (82.2- 99.9)	29.00 (4.2- 199.0)	0.00 (-)	97.4 (86.2- 99.9)	100.0 (87.7- 100.0)
Prokalsitonin>0.87	AUC=1.000. P<.001	100.00 (59.0- 100.0)	100.00 (98.0- 100.0)	-	0.00 (-)	100.0 (59.0- 100.0)	100.0 (98.0- 100.0)
Troponin>0.006	AUC=.976. p<.001	100.00 (90.5- 100.0)	89.66 (72.6- 97.8)	9.67 (3.3- 28.2)	0.00	92.5 (79.6- 98.4)	100.0 (86.8- 100.0)
D-dimer >490	AUC=.912. p<.001	91.89 (78.1- 98.3)	72.41 (52.8- 87.3)	3.33 (1.8- 6.1)	0.11 (0.04- 0.3)	81.0 (65.9- 91.4)	87.5 (67.6- 97.3)
Fibrinojen >402	AUC=.727. p<.001	70.27 (53.0- 84.1)	72.41 (52.8- 87.3)	2.55 (1.4- 4.8)	0.41 (0.2- 0.7)	76.5 (58.8- 89.3)	65.6 (46.8- 81.4)
CRP >19	AUC=.910. p<.001	86.49 (71.2- 95.5)	86.21 (68.3- 96.1)	6.27 (2.5- 15.7)	0.16 (0.07- 0.4)	88.9 (73.9- 96.9)	83.3 (64.9- 94.5)
Ferritin >174	AUC=.902. p<.001	81.08 (64.8- 92.0)	89.66 (72.6- 97.8)	7.84 (2.7- 23.1)	0.21 (0.1- 0.4)	90.9 (75.7- 98.1)	78.8 (61.1- 91.0)

+ PV Pozitif prediktif değer (Positive Predictive Values); - PV Negatif prediktif değer (Negative Predictive Values)

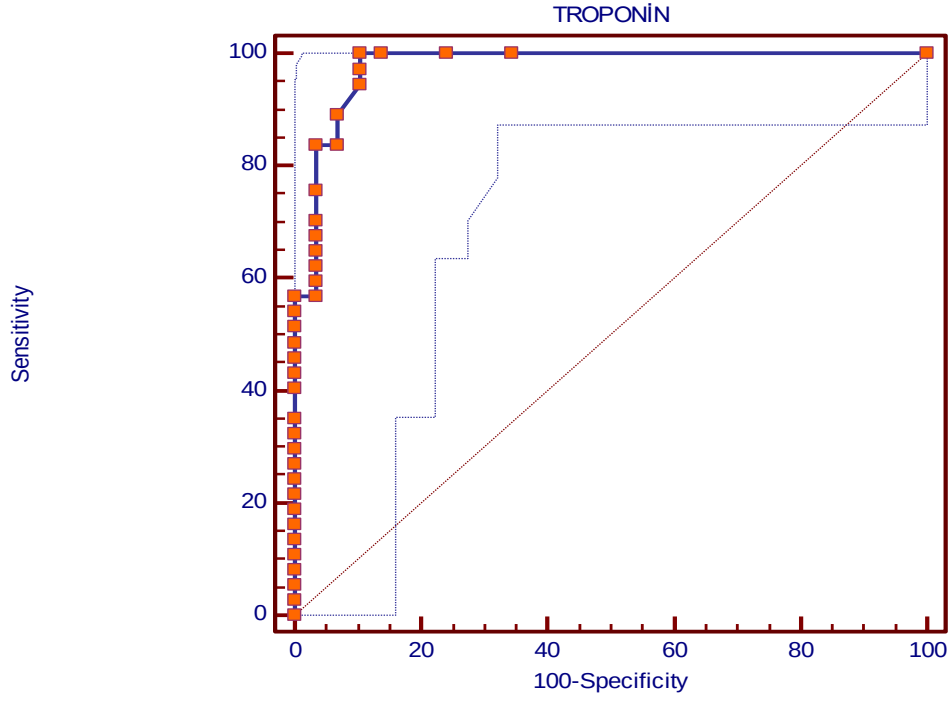
+ LR Pozitif olabilirlik oranı (Positive Likelihood Ratio); - LR Negatif olabilirlik oranı (Negative Likelihood Ratio)



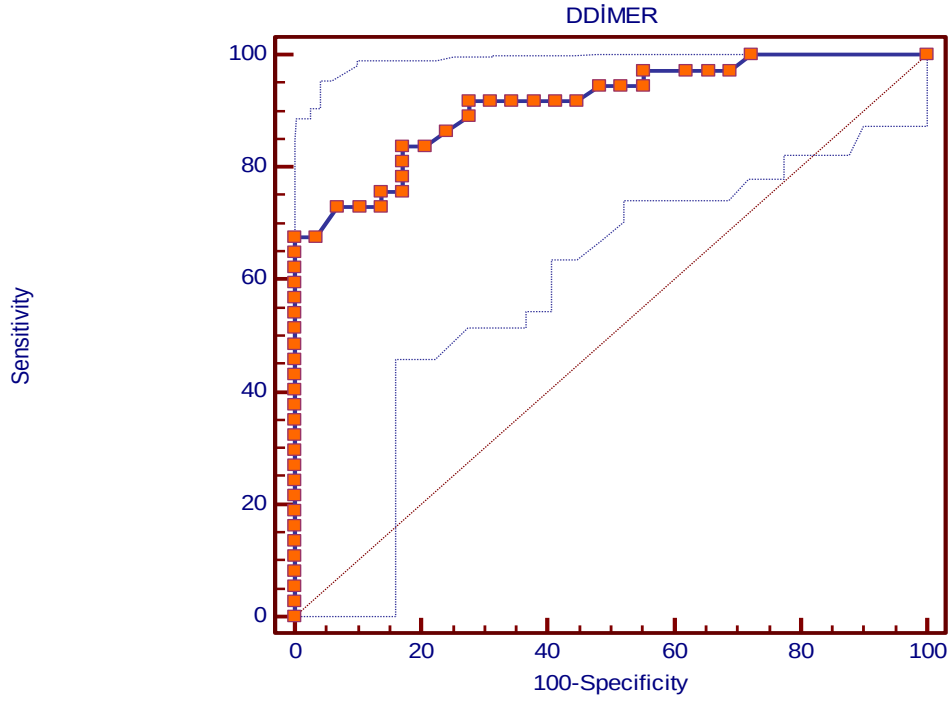
Grafik 2. Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye ProBNP parametresinin ROC eğrisi



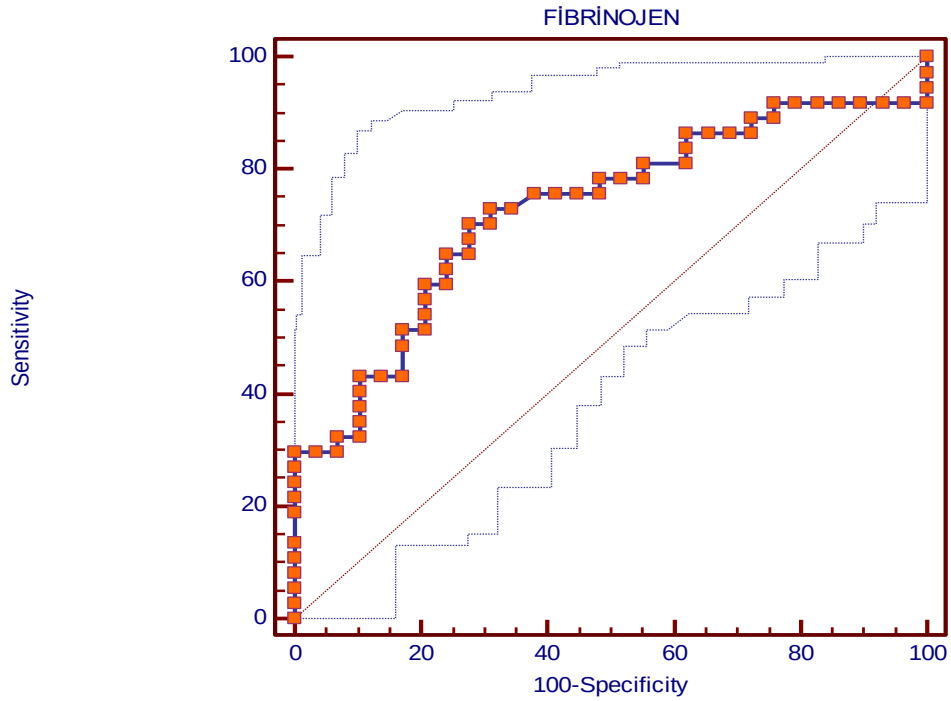
Grafik 3. Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye prokalsitonin parametresinin ROC eğrisi



Grafik 4. Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye troponin parametresinin ROC eğrisi



Grafik 5. Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye D-dimer parametresinin ROC eğrisi



Grafik 6. Yoğun bakıma yatış durumunu öngörmeye fibrinojen parametresinin ROC eğrisi

4.6. Mortalite Temel Bulguları

Ölüm, YBÜ vakalarında %83 oranında görülürken, servis vakalarında bir olguda saptanmıştır. Ayaktan tedavi görenlerde ise ölüm tespiti yapılmamıştır (Tablo 9). Mortal vakalarda yaş ortalaması (70.38 ± 11.98) olarak saptanmışken, yaşayan hastalarda yaş ortalaması (46.53 ± 15.85) olarak bulunmuştur. Yaşın mortalite açısından anlamlı olduğu görülmektedir.

Yapılan mortalite analizlerinde, vefat eden ve hayatta kalan vakalar arasında lenfosit, CRP, ferritin, D-dimer, Hb, platelet, hematokrit, ProBNP, prokalsitonin, CK, CK-MB, troponin, fibrinojen, GGT, sodyum, BUN ve kreatinin ölçümlerinde istatistiki açıdan farklılıklar tespit edilmiştir (Tablo 9). Lenfosit sayımı vefat eden hastalarda ($1306.25 \pm 2330.55 \mu\text{L}$) yaşayan hastalara göre ($1749.32 \pm 1212.36 \mu\text{L}$) düşük olarak görülmüştür ($p=.00007$). CRP değeri mortal vakalarda ($122.77 \pm 99.68 \text{ mg/L}$) yaşayanlara ($27.73 \pm 49.01 \text{ mg/L}$) göre yüksek tespit edilmiştir ($p=.00056$). Ferritin değeri ölenlerde ($1786.66 \pm 3918.25 \text{ ng/mL}$) yaşayanlara ($233.89 \pm 273.95 \text{ ng/mL}$) göre yüksek bulunmuştur ($p=.00071$). D-dimer ölçümü vefat edenlerde ($4496.56 \pm 5299.62 \mu\text{g/L}$) hayatta kalanlara ($726.35 \pm 1416.37 \mu\text{g/L}$) göre yüksek saptanmıştır ($p=.00016$). (Tablo 10). Diğer değişkenlerden istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulunanlar Hb, hematokrit, RDW, platelet, sodyum, troponin, CK, CK-MB, ProBNP, prokalsitonin, GGT, kreatinin, CKD_EPI, fibrinojen ve INR'den oluşmaktadır. Buna göre vefat edenlerde Hb ($10.99 \pm 2.61 \text{ g/dL}$), platelet ($214.31 \pm 129.55 \cdot 10^3/\mu\text{L}$), hematokrit ($\%32.94 \pm 6.88$) ve sodyum ($138.16 \pm 6.56 \text{ mmol/L}$) değerleri, sırası ile verilen yaşayan vaka değerlerine ($13.51 \pm 2.08 \text{ g/dL}$, $249.72 \pm 86.42 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, $\%41.23 \pm 5.37$ ve $139.68 \pm 2.92 \text{ mmol/L}$) göre düşük tespit edilmiştir ($p<.001$). Mortal seyreden vakalarda yaşayan hastalara göre yüksek tespit edilen değişkenler ProBNP, prokalsitonin, troponin, fibrinojen, CK, CK-MB, BUN, kreatinin ve GGT olarak bulunmuştur ($p<.001$). Vefat eden hastalarda bu değerler sırası ile $5834.69 \pm 9916.82 \text{ pg/mL}$, $2.40 \pm 8.79 \text{ ng/mL}$, $0.18 \pm 0.66 \text{ ng/mL}$, $469.59 \pm 200.49 \text{ mg/dL}$, $375.28 \pm 146.27 \text{ mg/dL}$, $233.81 \pm 353.74 \text{ U/L}$, $41.56 \pm 39.00 \text{ IU/L}$, $38.42 \pm 24.38 \text{ mg/dL}$, $1.70 \pm 1.19 \text{ mg/L}$ ve $89.00 \pm 134.07 \text{ U/L}$ iken, hayatta kalan vakalarda bu ölçümler yine sırası ile $649.80 \pm 3197.56 \text{ pg/mL}$, $0.12 \pm 0.34 \text{ ng/mL}$, $0.01 \pm 0.04 \text{ ng/mL}$, $375.28 \pm 146.27 \text{ mg/dL}$,

120.62±191.08 U/L, 24.82±26.04 IU/L, 15.10±9.17 mg/dL, 0.92±0.33 mg/L ve 48.86±103.90 U/L olarak saptanmıştır (p<.001). (Tablo 9).

Tablo 9. Mortalite Oranları ve İstatiksel Analizi

Parametre	n	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	p
Yaş*				<.001
Yaşıyor	162	46.53 ± 15.85	44.50 (18.00- 87.00)	
Eksitus	32	70.38 ± 11.98	72.50 (35.00- 93.00)	
Yatış süresi*				.001
Yaşıyor	162	6.43 ± 5.02	6.00 (.00- 31.00)	
Eksitus	32	11.88 ± 10.29	10.00 (2.00- 53.00)	
Lenfosit* (µL)				<.001
Yaşıyor	162	1749.32 ± 1212.36	1525.00 (160.00- 9200.00)	
Eksitus	32	1306.25 ± 2330.55	610.00 (210.00- 12650.00)	
CRP* (mg/L)				<.001
Yaşıyor	162	27.73 ± 49.01	8.67 (.20- 350.00)	
Eksitus	32	122.77 ± 99.68	98.00 (2.00- 368.00)	
Ferritin* (ng/mL)				<.001
Yaşıyor	162	233.89 ± 273.95	134.00 (6.60- 1606.00)	
Eksitus	32	1786.66 ± 3918.25	658.50 (37.00- 21147.00)	
D-dimer* (µg/L)				<.001
Yaşıyor	162	726.35 ± 1416.37	405.00 (190.00- 15870.00)	
Eksitus	32	4496.56 ± 5299.62	2170.00 (200.00- 22500.00)	
Hb* (g/dL)				<.001
Yaşıyor	162	13.51 ± 2.08	13.00 (7.30- 17.60)	
Eksitus	32	11.88 ± 1.98	11.50 (7.30- 17.60)	

Tablo 9 (devamı). Mortalite Oranları ve İstatiksel Analizi

Parametre	n	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	p
Platelet* (10³/µL)				.017
Yaşıyor	162	249.72 ± 86.42	233.00 (76.00- 565.00)	
Eksitus	32	214.31 ± 129.55	194.50 (5.00- 660.00)	
WBC* (µL)				<.001
Yaşıyor	162	7536.65 ± 13201.29	5925.00 (6.74- 170000.00)	
Eksitus	32	18675.50 ± 27050.00	11510.00 (96.00- 120000.00)	
Hematokrit (%)				<.001
Yaşıyor	162	41.23 ± 5.37	42.00 (25.00- 52.00)	
Eksitus	32	32.94 ± 6.88	32.50 (21.00- 45.00)	
Nötrofil* (µL)				<.001
Yaşıyor	162	4278.33 ± 2854.31	3390.00 (540.00- 15670.00)	
Eksitus	32	14945.00 ± 14944.33	11480.00 (1090.00- 80790.00)	
MPV* (%)				.144
Yaşıyor	162	10.52 ± .98	10.40 (8.60- 13.60)	
Eksitus	32	10.80 ± 1.05	10.60 (8.80- 12.60)	
PDW* (%)				.465
Yaşıyor	162	12.37 ± 2.19	11.95 (8.80- 19.20)	
Eksitus	32	12.75 ± 2.61	12.50 (8.30- 18.80)	
RDW* (%)				<.001
Yaşıyor	162	13.51 ± 1.65	13.10 (10.20- 20.70)	
Eksitus	32	16.85 ± 3.13	15.90 (13.00- 25.60)	
ProBNP* (pg/mL)				<.001
Yaşıyor	162	649.80 ± 3197.56	38.50 (5.00- 35000.00)	

Eksitus	32	5834.69 ± 9916.82	1980.00 (155.00- 35000.00)	
Prokalsitonin* (ng/mL)				<.001
Yaşıyor	162	.12 ± .34	.05 (.00- 3.82)	
Eksitus	32	2.40 ± 8.79	.38 (.04- 50.00)	
Troponin* (ng/mL)				<.001
Yaşıyor	162	.01 ± .04	.00 (.00- .49)	
Eksitus	32	.18 ± .66	.04 (.01- 3.77)	
Fibrinojen* (mg/dL)				.003
Yaşıyor	160	375.28 ± 146.27	347.50 (116.00- 827.00)	
Eksitus	32	469.59 ± 200.49	445.00 (84.00- 860.00)	
CKD-EPI*				<.001
Yaşıyor	162	92.00 ± 24.70	95.50 (11.00- 151.00)	
Eksitus	32	48.66 ± 28.79	44.50 (10.00- 100.00)	
CK* (U/L)				.025
Yaşıyor	162	120.62 ± 191.08	73.50 (14.00- 1714.00)	
Eksitus	32	233.81 ± 353.74	95.50 (26.00- 1447.00)	
CK-MB* (IU/L)				<.001
Yaşıyor	162	24.82 ± 26.04	18.15 (.40- 247.00)	
Eksitus	32	41.56 ± 39.00	30.50 (2.86- 217.00)	
Alt* (u/L)				.511
Yaşıyor	162	30.65 ± 35.54	22.00 (5.00- 331.00)	
Eksitus	32	133.55 ± 446.83	23.00 (1.00- 2483.00)	
Ast* (u/L)				.015
Yaşıyor	162	32.07 ± 30.53	24.00 (10.00- 343.00)	
Eksitus	32	120.75 ± 299.15	34.50 (11.00- 1571.00)	
Bun* (mg/dL)				<.001
Yaşıyor	162	15.10 ± 9.17	13.00 (5.00- 76.00)	
Eksitus	32	38.42 ± 24.38	31.50 (10.50- 105.00)	

Tablo 9 (devamı). Mortalite Oranları ve İstatiksel Analizi

Parametre	n	Ort. ± SS.	Medyan (Min.- Maks.)	p
GGT* (u/L)				.013
Yaşıyor	161	48.86 ± 103.90	23.00 (2.00 - 906.00)	
Eksitus	32	89.00 ± 134.07	37.00 (8.00 - 708.00)	
Kreatinin* (mg/L)				<.001
Yaşıyor	162	.92 ± .33	.88 (.44 - 3.00)	
Eksitus	32	1.70 ± 1.19	1.16 (.53 - 5.23)	
Fosfor* (mg/dL)				.428
Yaşıyor	162	3.37 ± .72	3.34 (1.30- 5.38)	
Eksitus	32	3.87 ± 1.69	3.41 (1.85- 8.80)	
Kalsiyum* (mg/dL)				<.001
Yaşıyor	162	9.15 ± .54	9.16 (7.65- 10.83)	
Eksitus	32	8.16 ± .74	8.00 (6.72- 9.41)	
Klor* (mmol/L)				.038
Yaşıyor	162	101.40 ± 3.46	102.00 (92.00- 111.00)	
Eksitus	32	99.41 ± 6.72	100.00 (84.00- 117.00)	
Magnezyum* (mmol/L)				1.000
Yaşıyor	162	.86 ± .11	.86 (.08- 1.13)	
Eksitus	32	.88 ± .19	.87 (.48- 1.47)	
Potasyum* (mmol/L)				.353
Yaşıyor	162	4.56 ± .53	4.51 (3.47- 6.82)	
Eksitus	32	4.64 ± .75	4.64 (3.35- 6.60)	
Sodyum* (mmol/L)				.033
Yaşıyor	162	139.68 ± 2.92	140.00 (132.00- 146.00)	

Eksitus	32	138.16 ± 6.56	137.50 (120.00- 152.00)
PT*			<.001
Yaşıyor	150	12.31 ± 2.01	12.00 (9.50- 27.50)
Eksitus	32	16.12 ± 7.86	12.95 (10.00- 43.00)
Aptt*			.032
Yaşıyor	150	31.19 ± 11.87	30.00 (17.70- 150.00)
Eksitus	32	36.25 ± 13.49	31.00 (20.00- 81.00)
INR*			.001
Yaşıyor	150	1.09 ± .18	1.07 (.80- 2.37)
Eksitus	32	1.41 ± .69	1.13 (.94- 3.76)

*Mann–Whitney test

Yaşın mortalite ile üzerindeki etkisi dışında cinsiyet analizi yapılmıştır ve erkeklerdeki ölüm oranı (n=22, %20,8) ile kadınlardaki (n=10, %11,4) karşılaştırıldığında istatistiki anlamlılık görülmemiştir ($\chi^2(1) = 3.079$, $p=.079$). Yatış ortalama süresi mortal hastalarda 11.88 ± 10.29 günken, yaşayan hastalarda 6.43 ± 5.02 gün olarak saptanmıştır. Yatış süresi uzun olan hastalarda ölümün fazla olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). İstatistiki anlamlılık varlığı noktasında bazı değişkenlerin etkisine bakıldığında; öksürük ve nefes darlığı şikâyeti olan hastalarda (sırası ile %28,7 ve %57) vefat oranı, bu şikâyetleri olmayanlardaki vefat oranına (yine sırası ile %6.5 ve %4) göre yüksek bulunmuştur ($p<.001$). PCR test pozitifliği olan hastalarda ölüm oranı %13.7 iken, PCR testi negatif olanlarda %26.8 olarak tespit edilmiştir ($p<.001$). Diğer değişkenler tablo 10’da detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 10. Mortalite Oranları ve Tanısal Testlerin Şikayetlerin Karşılatırmalı Analizi

	Yaşıyor		Eksitus		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Bölüm*							<.001
Ybü	6	16.2	31	83.8	37	100.0	
Servis	127	99.2	1	0.8	128	100.0	
Ayaktan tedavi	29	100.0	0	0.0	29	100.0	
Cinsiyet*							.079
Kadın	78	88.6	10	11.4	88	100.0	
Erkek	84	79.2	22	20.8	106	100.0	
Bt bulgu*							.968
Var	117	83.6	23	16.4	140	100.0	
Yok	45	83.3	9	16.7	54	100.0	
PCR test							.045
Pozitif	132	86.3	21	13.7	153	100.0	
Negatif	30	73.2	11	26.8	41	100.0	
Halsizlik*							.743
Var	86	82.7	18	17.3	104	100.0	
Yok	76	84.4	14	15.6	90	100.0	
Ateş*							.752
Var	96	84.2	18	15.8	114	100.0	
Yok	66	82.5	14	17.5	80	100.0	

Boğaz ağrısı*							.895
Var	78	83.9	15	16.1	93	100.0	
Yok	84	83.2	17	16.8	101	100.0	
Öksürük*							<.001
Var	62	71.3	25	28.7	87	100.0	
Yok	100	93.5	7	6.5	107	100.0	
Nefes darlığı*							<.001
Var	19	42.2	26	57.8	45	100.0	
Yok	143	96.0	6	4.0	149	100.0	
Eklem ağrısı*							.104
Var	48	90.6	5	9.4	53	100.0	
Yok	114	80.9	27	19.1	141	100.0	
İshal*							1.00
Var	19	82.6	4	17.4	23	100.0	
Yok	143	83.6	28	16.4	171	100.0	
Mide bulantısı*							.235
Var	9	69.2	4	30.8	13	100.0	
Yok	153	84.5	28	15.5	181	100.0	
Baş dönmesi*							.731
Var	13	81.3	3	18.8	16	100.0	
Yok	149	83.7	29	16.3	178	100.0	
Baş ağrısı*							.553
Var	52	81.3	12	18.8	64	100.0	
Yok	110	84.6	20	15.4	130	100.0	
Karın ağrısı*							.297
Var	27	90.0	3	10.0	30	100.0	
Yok	135	82.3	29	17.7	164	100.0	

* Ki kare analizi

4.7. Mortaliteyi Öngören Değişkenler

ProBNP, prokalsitonin, troponin, D-dimer, fibrinojen, CRP ve ferritin Mortaliteyi görmede anlamlı bir parametre olduğu bulunurken, lenfosit (LY) değerinin anlamlı olmadığı bulunmuştur (Tablo 11). ProBNP parametresinin mortalite için kesim değeri >635 pg/mL olup, duyarlılığı %75 özgüllüğü %90,74 olarak tespit edilmiştir. Duyarlılığı %81,25, özgüllüğü %82,72 olarak bulunan prokalsitonin için kesim değeri >0.124 ng/mL olarak gösterilmiştir. Troponin kesim değeri >0.028 ng/mL'nin duyarlılığı %56,25, özgüllüğü %95,68 olarak bulunmuştur. Mortaliteyi öngörmesi için D-dimer kesim değeri >1760 µg/L ve duyarlılığı %62,50 özgüllüğü %95.06 saptanmıştır. Fibrinojen kesim değeri >827 mg/dL olup, duyarlılık %6.25 özgüllük ise %100 görülmektedir. CRP'nin ölüm için kesim değeri >110 mg/L, duyarlılığı %46,88 ve özgüllüğü %96,30 olarak tespit edilmiştir. Ferritin kesim değeri >1128 ng/mL, duyarlılık %37,50 ve özgüllük %99,38 olarak elde edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 11. ProBNP, prokalsitonin, troponin, D-dimer, fibrinojen, CRP, lenfosit ve ferritin değerlerinin Mortaliteyi öngörmede lojistik regresyon sonucu

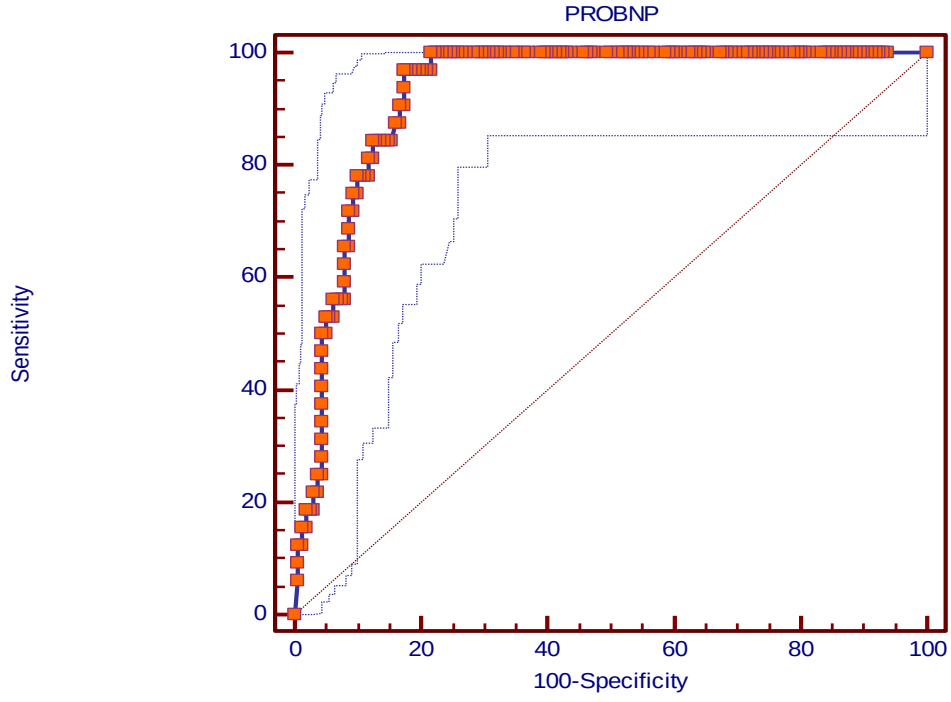
	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
ProBNP	.000	.000	8.482	1	.004	1.000
Prokalsitonin	2.146	.575	13.938	1	<.001	8.551
Troponin	19.706	5.615	12.319	1	<.001	361644085.294
D-dimer	.001	.000	15.401	1	<.001	1.001
Fibrinojen	.003	.001	8.713	1	.003	1.003
CRP	.016	.003	25.692	1	<.001	1.017
Lenfosit (LY)	.000	.000	2.617	1	.106	1.000
Ferritin	.003	.001	25.821	1	<.001	1.003

Tablo 12. Mortalite Durumunu Öngörmeye Bazı Parametrelerin Duyarlılık ve Seçicilik Değerleri

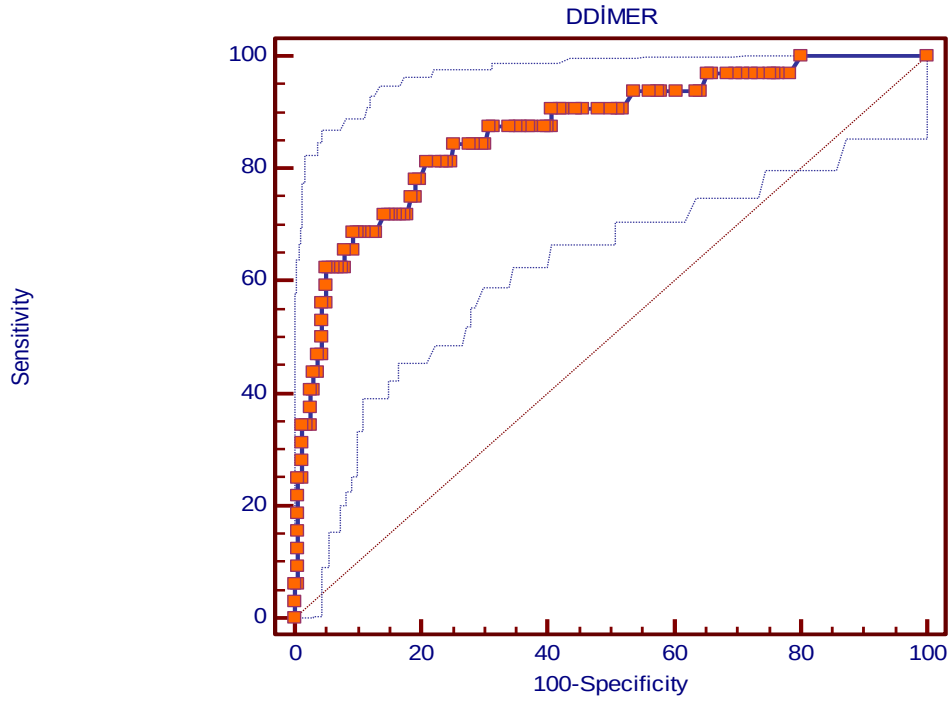
Mortalite için kesme puan değerleri	Eğri altındaki alan	Duyarlılık (Sensitivity) (%95 Güven aralığı)	Specificity (Seçicilik) (%95 Güven aralığı)	+ LR (%95 Güven aralığı)	- LR (%95 Güven aralığı)	+ PV (%95 Güven aralığı)	- PV (%95 Güven aralığı)
ProBNP >635	AUC=.928. p<.001	75.00 (56.6- 88.5)	90.74 (85.2- 94.7)	8.10 (4.8- 13.7)	0.28 (0.2- 0.5)	61.5 (44.4- 76.8)	94.8 (90.1- 97.79)
Prokalsitonin>0.124	AUC=.884. p<.001	81.25 (63.6- 92.8)	82.72 (76.0- 88.2)	4.70 (3.2- 6.8)	0.23 (0.1- 0.5)	48.1 (34.3- 62.2)	95.7 (90.9- 98.4)
Troponin>0.028	AUC=.933. p<.001	56.25 (37.7- 73.6)	95.68 (91.3- 98.2)	13.02 (5.9- 28.6)	0.46 (0.3- 0.7)	72.0 (50.1- 88.2)	91.7 (86.5- 95.4)
D-dimer >1760	AUC=.868. p<.001	62.50 (43.7- 78.9)	95.06 (90.5- 97.8)	12.66 (6.1- 26.2)	0.39 (0.3- 0.6)	71.4 (51.3- 86.8)	92.8 (87.7- 96.2)
Fibrinojen >827	AUC=.665. p=.003	6.25 (0.8- 20.8)	100.00 (97.7- 100.0)	-	0.94 (0.9- 1.0)	100.0 (15.8- 100.0)	84.2 (78.2- 89.1)
CRP >110	AUC=.858. p<.001	46.88 (29.1- 65.3)	96. 30 (92.1- 98.6)	12.66 (5.3- 30.1)	0.55 (0.4- 0.8)	71.4 (47.8- 88.7)	90.2 (84.7- 94.2)
Ferritin >1128	AUC=.829. p<.001	37.50 (21.1- 56.3)	99.38 (96.6- 100.0)	60.75 (8.2- 450.9)	0.63 (0.5- 0.8)	92.3 (64.0- 99.8)	89.0 (83.5- 93.1)

+ PV Pozitif prediktif değer (Positive Predictive Values); - PV Negatif prediktif değer (Negative Predictive Values)

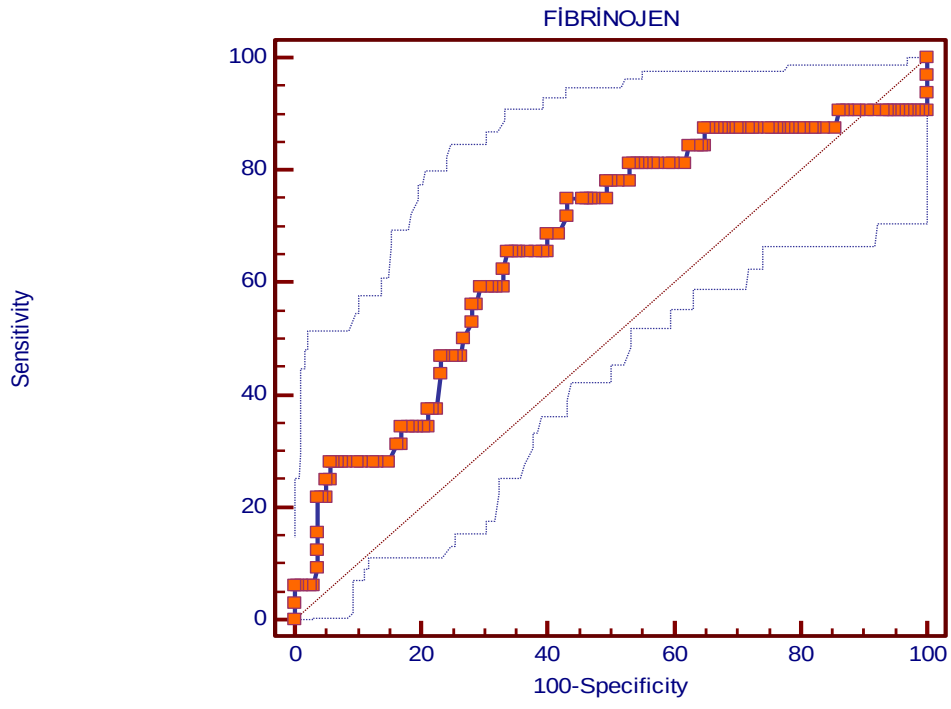
+ LR Pozitif olabilirlik oranı (Positive Likelihood Ratio); - LR Negatif olabilirlik oranı (Negative Likelihood Ratio)



Grafik 7. Mortaliteyi öngörmede ProBNP parametresinin ROC eğrisi



Grafik 8. Mortaliteyi öngörmede D-dimer parametresinin ROC eğrisi



Grafik 9. Mortaliteyi öngörmeye fibrinojen parametresinin ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

5.1. Temel Demografik Bulgular

Vakaların cinsiyet dağılımının özellik arz etmediği ve bir cinsten diğerine göre farklılık olmadığı görülmektedir. Ayaktan hastaların sayısı diğer iki gruba göre daha düşük tutulmuştur. Bunun sebebi kontrol grubu olarak ele alınan ayaktan hastaların hepsinde araştırma için gerekli olan verilerin elde edilememesinden dolayıdır. Metot gereği oluşturulan gruplardaki yaşın ayaktan, servis ve YBÜ 'ne yatan olarak sıralanan hastalarla uyumlu bir artış sergilediği görülmektedir. Literatürle uyumlu olan bu sıralamanın aşırı çalışmaları öncesi vakalardan elde edilen veriler olduğu dikkate alınmalıdır. Şikâyetler noktasından bakıldığında, yapılan bir meta-analizde hafif-orta klinikteki hastalarda en sık görülen semptomların öksürük, ateş ve yorgunluk iken, ağır olanlarda öksürük, ateş ve nefes darlığı ön plana çıkmaktadır (2). Bu çalışmada da benzer şekilde başvuru esnasında nefes darlığı ve öksürük semptomu olan hastaların daha çok YB yatışı gerektirdiği ve dolayısıyla öksürük ve/veya nefes darlığı varlığında daha ağır bir klinik olabileceği söylenebilir. Lenfosit sayısının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu ve lenfopenik vakalarda COVID-19 enfeksiyonunun daha ağır seyrettiği bildirimlerine (33) uygun olarak çalışmada, lenfopeninin servis ya da YB için yatış göstergesi olabileceği iddia edilebilir. Düşük hemoglobin düzeyine sahip hastaların daha kötü prognozlu olduğu bildirilen literatür (7) ile benzer şekilde anemik vakaların YBÜ 'ne yatış için aday olabilecekleri görülmektedir. Hematokrit için yeterli bilgiye ulaşılamamış olsa da hemoglobin ile paralel seyrettiği söylenebilir. Toplam lökosit ve nötrofil sayısının YB grubu vakalarında yüksek olduğu ve yatış için fikir verebileceği anlaşılmaktadır. Diğer

tarafından akut tanıda etkin olmadığı da iddia edilebilir. Bildirimlerde (25,34), lökositoz ve nötrofili varlığı COVID-19'da değerli bulunmaktadır. Ancak, tanı açısından belirleyiciliği kısıtlı görülmek olup, COVID-19 ya da başka bir kaynağa bağlı olduğunu göstermediği düşünülmektedir. Trombosit sayısının tanı ve triaj açısından akut dönemde önemi olmadığı görülmektedir. RDW değerinin COVID-19 vakalarındaki durumu incelendiğinde (35,36) prognoz ve YB yatışı için önemli olabileceği bildirilirken, akut tanı için yeterli veri bulunmamaktadır. Araştırmadan çıkan sonuç, RDW'nin akut tanıda fikir vermeyeceği şeklinde ifade edilebilir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım hacmi (PDW) COVID-19 triajında etkin görünmemektedir.

CRP ölçümlerinin, COVID-19 tanısı alınmasıyla yükseldiği görülmektedir. Non-spesifik inflamasyon belirteci olarak bilindiğinden, çalışma çerçevesinde akut tanı ve triaj için etkinliği olmadığı düşünülmektedir. Ancak, yükselmiş olması diğer ayırıcı tanımlarla birlikte değerli bulunmakta ve COVID-19'u da işaret edebileceği söylenebilir(17). Prokalsitonin seviyelerinin YB gerektiren vaka grubunda daha yüksek olması, ancak tecrübelerimize göre bu artışın diğer YB yatışı gerektiren bakteriyel enfeksiyonlu hastalar kadar bariz olmaması, ayırıcı tanı için yol gösterebilir bulunmuştur. Ferritin seviyelerinin, hastalığın tanınmasında rolü olmadığı, ancak tanı sonrası triaj için yol gösterebileceği düşünülmektedir(38). D-dimer seviyeleri COVID-19'da dikkate değer şekilde yükselmektedir. Akut dönemde tanı koydurucu özelliği açısından net bir kanaat bildirmek bu çalışma ile mümkün gözükmemektedir. Ancak, tanı sonrası triajda özellikle YB vakalarını seçebileceği söylenebilir. İlerleyen kısımlarda bu açıdan daha ayrıntılı ele alınacaktır. Renal fonksiyon testlerinden BUN, kreatinin, CKD_EPI gruplar arasında farklılık göstermektedir. Ancak, COVID-19 ile direkt ilişki kurmak mümkün olmasa da COVID-19 ilişkili YB hastalarındaki böbrek fonksiyonlarının olumsuz etkilenmiş olmasının hastalık sonucu görüldüğü ifade edilebilir. Direkt COVID-19 ve böbrek fonksiyonu şeklinde ilişki kurulamamasının en önemli sebebi, sıvı alım yetersizliği ya da kaybına yol açan ishal ve ateşe bağlı muhtemel dehidratasyon kliniği ve hemen hemen bütün hastalardaki prerenal azotemi şeklindeki yorumlanan biyokimyasal yansımanın böbrek fonksiyon bozuklukları ile direkt ilişkiyi desteklemediği düşünülmektedir. Yine de böbrekte çok sayıda bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörlerinin virüs için giriş kapısı olarak kabul ediliyor olması göz önünde bulundurulmalıdır(39). Elektrolitlerin incelenmesinde

kalsiyum gruplar arasında fark gösterirken, diğerlerinde bariz bir değişiklik saptanmamıştır. Ağır hastalarda kalsiyum düzeyinin neden daha düşük olduğu koagülopati ile ilişkilendirilebilir. Bunu destekleyecek bir başka bulgu ağır hastalardaki INR değerlerinin, diğerlerinden daha yüksek tespit edilmiş olması ile benzeri bulgu veren D-dimer aktivitesi olarak ileri sürülebilir. COVID-19'da akut karaciğer hasarı vakaları bildirilmektedir, karaciğer tutulumu, virüsün doğrudan sitopatik etkisi, kontrolsüz bir bağışıklık reaksiyonu, sepsis veya ilaca bağlı karaciğer hasarı ile ilişkili olabileceği hipotezleri ileri sürülmektedir (40). Ancak, çalışmadan elde edilen bulgular çerçevesinde bu hipotezler daha ileri seviyede yorumlanamamaktadır. Tanı sonrası triaj yapılırken, GGT düzeyinin daha fazla ön plana çıktığı söylenebilir. AST ve ALT açısından YBÜ 'ne yatan hastalarda dâhil olmak üzere akut dönemde anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. CK, CK-MB, troponin ve ProBNP 'den oluşan kardiyak panel verilerinin, akut COVID-19 tanısı koymada etkinliği bu çalışmanın alanına girmemekle birlikte, tanı sonrası kategorize etmekte rolü olabileceğini düşündüren grup farklılaşması saptanmıştır. Troponin ve ProBNP düzeyinin hasta yatışındaki seçicilik rolü ilerde tartışılacak olup, CK ve CK-MB değerlerindeki yükselmeler akut koroner sendromlu hasta yönetiminde olduğu gibi non-spesifik yansımalar olarak düşünülmüştür.

5.2. Yatışı Öngören Değişkenler

Akut hastalık tanısında acil servise ilk başvuru anında elde edilen 6.6 ng/mL üzerindeki bir ferritin değerinin, hastanın servise yatışını öngörebileceği bulunmuştur. Söz konusu değer, hastanın servise yatışını göstermede %100 duyarlı olduğu görülürken, özgüllüğünün %0 olması hastanın seçilmesinde yeterli bilgiyi sağlamamaktadır diye düşünülebilir. Aynı değer, hastada akut enflamasyon ya da enfeksiyon şeklinde başka bir problem olabileceğini de gösterebilir. Akut gastroenterit gibi COVID-19 dışı bir etyolojinin hastaneye yatış gerekliliğini ifade etmiyor olması mantıklı bulunmalıdır. Ancak, bu çalışmada *acil servise başvuran COVID-19 hastasında servise yatışı öngörebilen tek değişken olduğu için*, ferritin üzerinde durulmalıdır diye düşünülmektedir. Özgüllük yokluğu, tanısal PCR pozitifliği ile ferritin arasındaki muhtemel ilişki ile bir miktar aydınlatılabilir gibi gözükse de yapılan korelasyon çalışmalarında ferritin ile PCR pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ferritinin

değeri 174 ng/ml üzerine çıktığında (%81 duyarlılık ve %89 özgüllükle) YB yatışı öngördüğü görülmektedir. Literatürde COVID-19 hastalarını ayaktan tedavi, servis ve YB yatış şeklinde tasnif edecek detaylı ve yeterli nitel ve nicel bildirimlerin olmadığı görülmektedir. Yine de bir çalışmada 733 µg/L üzerinde ferritin değerine sahip olan hastaların şiddetli COVID-19 hastası oldukları(41), başka bir bildirimde 798 ng/mL üzeri ferritin değeri olan hastaların (42) hastaneye yatırıldığı söylenmektedir. Bu konuda daha genel yayınlar da bulunmakta olup, ağır hastaların %81'inde ferritin referans değeri üzerinde belirgin olarak arttığı bildirilmektedir (21). Burada yapılan araştırmada ise ayaktan, servis ve YBÜ 'ne yatışı gerektiren olmak üzere acil servise hastanın ilk başvuru anındaki değerleriyle bir triaj yapılabileceği iddia edilmektedir. Bu veriler Acil Tıp hekimleri için yol gösterici olabilir. COVID-19'un bir inflamatuvar hastalık olduğu bilinmektedir, dolayısıyla ferritin arttığı da bilinmektedir. Ferritin içinde olduğu daha ileri çalışmalarla acil pratiğine yönelik veriler elde edilmelidir diye düşünülmektedir.

COVID-19 hastasının YBÜ 'ne yatışını öngörmede ferritin dışında CRP, prokalsitonin, fibrinojen, D-dimer, troponin ve BNP yer almaktadır. Bir çalışmada (18) 41,8 mg/L, başka bir araştırmada 41,1 mg/L (43) üzerinde olan CRP değerlerinin COVID-19 hastalarında hastalığın ağır seyrettiğini gösterdiği söylenirken, diğer bir araştırmada da hastaneye yatan hastalardaki ortalama CRP değerinin 13 mg/L olduğu iddia edilmektedir (42). Ferritinde olduğu gibi bu değerler acil serviste yapılan triajı desteklememektedir. Yapılan bu çalışmada ise CRP kesim değerlerinin 19 mg/L'yi aşması durumunda %86,49 duyarlılık ve %86,21 özgüllük ile YBÜ 'ne yatışı belirlediği ortaya konmuş olup, acil hasta yönetiminde dikkate alınarak araştırmalar daha ileri boyutlara taşınabilir. Prokalsitonin COVID-19 hastasının YBÜ 'ne yatışını öngörmede en önemli değişken olduğu ortaya çıkmıştır. Kesim değeri (0,87 ng/ml) üzerinde iken, %100 duyarlı ve spesifik olduğu verisine ulaşılmıştır. Alt sınır saptanmış olmakla birlikte, üst prokalsitonin değeri hakkında bir bilgi bulunmamaktadır. COVID-19 hastalarında üst prokalsitonin sınırının önemi, prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyonu , viral enfeksiyondan ayırt etmede yol gösterdiği bilimsel iddialarından kaynaklanmaktadır (44). Söz konusu iddia doğru kabul edildiğinde, viral COVID-19 tablosunun YBÜ 'ne yatışı seçebilmesi için, ayaktan ya da servis yatışı gerektiren bakteriyel kaynaklı inflamasyon yansıması olarak bilinen prokalsitonin aktivitesine

sahip hastaların dışlanması icap etmektedir. Araştırmada bu yönde bir veri bulunmamaktadır. Literatür, prokalsitonin seviyesinin 0,25 ng/ml altında olan COVID-19 hastalarında antibiyotik verilmediğini (45), 4,76 ng/ml üzerinde prokalsitonin olan hastaların ağır olduğu (46) ve 0,5 ng/ml üzerindeki değerlerde ise COVID-19'un kritik bakıma ilerleyebileceği (47) bildirmektedir. Son çalışma, yapılan bu araştırma ile benzerlik göstermekle birlikte, kesim değeri içermemektedir. Acil hasta yönetiminde, bakteriyel enfeksiyonun dışlanması halinde, duyarlılık ve özgüllüğü %100 olan bir kesim değeri ile birlikte ele alınan prokalsitonin aktivitesinin YBÜ 'ne yatış gerekliliğini gösterebileceği bilgisinin yeni olduğu ve literatüre katkı verebileceği düşünülmektedir. COVID-19 enfeksiyonunda, koagülopati ilişkili tromboembolik olayların görüldüğü bilinmekte olup, bir seride YBÜ 'de yatan hastalarda %31 oranında tromboemboli saptandığı rapor edilmiştir ve prognoz açısından kötü olarak ele alınmaktadır (48). Koagülopati değişkenleri bu açıdan önem arz etmektedir. Araştırmada, kesim değeri 402 mg/dL olan fibrinojen ile %70,27 duyarlılık ve %72,41 özgüllük oranında COVID-19 hastaları için YBÜ yatışının öngörüldüğü bulunmuştur. Acil hasta yönetiminde prokalsitonin kadar yüksek olmasa da eşik seviyeyi aşan hastalarda, fibrinojen aktivitesinin yatış açısından YB ihtiyacını gösterdiği düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında ortaya çıkan hiperkoagülopatik durumla ilgili diğer bir parametre D-dimerdir (49). Raporlamalarda birbirine yakın değerler verilerek, 600 µg/L üzeri D-dimer varlığında hastalığın şiddetli olduğu ya da 500 µg/L üzerindeki değerlerde vakanın kötü prognoza sahip olduğu iddia edilmektedir (43,50). Bu araştırmada D-dimer için eşik seviye literatürde bildirilen kötü prognoz ya da YB hastası olma verilerine yakın bulunmuştur ve kesim seviyesi 490 µg/L olarak bulunmuştur. Bu eşik değerin üzerindeki hastaların acil servis yönetimleri sırasında %91,89 duyarlılık ve %72,41 özgüllükle YBÜ 'ne yatışı öngördüğü saptanmış olup, oranların acil hasta yönetiminde tek başına yeterli olmasa bile, önemli yol gösterici olabileceği iddia edilebilir.

Kardiyak etkilenme, bazı acil durumların en önemli morbid ya da mortal bileşen haline gelebilir ve bu çalışmada COVID-19 için de aynı durum geçerli olabilir tezi ileri sürülmektedir. Araştırmalarda (22,51,52) kardiyak durum analizleri yapılmış ve YBÜ 'ne yatan hastalarda ProBNP için 289 pg/ml üzeri değerlerin elde edildiği, başka bir incelemede ise 300 pg/ml üzerinde ProBNP değerlerinde mortalite yaşandığı vurgusu

yapılmıştır. Sol ventrikül pompa fonksiyonu için belirteç olarak kabul edilen ProBNP değerinin, yükselmesi halinde kardiyak etkilenmenin meydana geldiğini düşünmek mantıklı görünmektedir. Akut etki olarak ele alınan bu durum acil hasta yönetiminde yol gösterici olabilir. Bu çalışmada hasta daha acildeyken elde edilen BNP değeri ile YBÜ 'ne yatışın belirlenebileceği ortaya konmuştur. Eşik değerin 152 pg/mL aştığı durumlarda %100 duyarlılık ve %96,55 özgüllük ile bu tespitin yapıldığı görülmektedir. Oranların oldukça tatmin edici olduğu iddia edilebilir. Acil servislerdeki klinik pratikte ProBNP öncelikli olarak kronik kardiyovasküler hastalıklarının akut alevlenmelerinde kullanıldığı göz önüne alındığında, COVID-19 gibi akut hadiseler için de belirleyici olabileceği iddia edilebilir. Daha önceki bir çalışmada akut karbon monoksit zehirlenmelerinde de ProBNP'nin belirteç olabileceği gösterilmişti (53). İkinci olarak, bu çalışmada, hasarlanmalarda en önemli kardiyak belirteç olan yüksek hassasiyetli troponin seviyeleri de COVID-19 hastalarında YBÜ 'ne yatış için öngörücü olarak bulunmuştur. Yüksek hassasiyet özelliği gösteren troponin değerlerinin 0,006 ng/ml düzeyini aşması durumunda %100 duyarlılık ve %89,66 özgüllük ile YB'a yatışı belirlediği bulunmuştur. Literatür incelendiğinde 0,3 ng/ml gibi daha yüksek troponin seviyelerinin (54) YB takibi gerektirdiği ifade edilmektedir. Ya da YBÜ 'ne yatırılan hastaların %22-31'inde troponin yüksekliğinin görüldüğü iddia edilmektedir. Ayrıca bu yüksekliklerin miyokardit gibi inflamatuvar hadiselerden kaynaklanabileceği de belirtilmektedir (55). Kafa karışıklığı oluşturabilecek verileri, yapılan çalışma daha net hale getirebilir. Şöyle ki troponin oldukça hassas ölçüm gerektiren bir değişkendir ve miyokardit, endokardit ya da perikardit gibi tanılar varlığında da yükselebilir. Akut koroner sendrom troponini yükselten en önemli klinik tanı olarak bilinmektedir (22). Bütün bunlar göz önüne alındığında araştırmalardaki hastaların titizlikle seçilmesi önem arz etmekte olup, burada da çok sayıda vaka araştırmaya dâhil edilmeden elenmiş olduğundan, yazının güçlü yönü olarak değerlendirilmektedir. Ek hastalık oranları ayaktan tedavi ve servise yatan hastalarda hemen hemen sıfıra yakinken, YB'a yatırılan vakalarda ek hastalık bulunmaktadır. Hem troponin hem de ProBNP 'nin YBÜ 'ne yatışlardaki ön görücülüğünde ek hastalık bulunma ihtimalinin bir kısıtlılık oluşturabileceği düşünülebilir. Ancak YBÜ 'ne yatan her hastanın ek hastalık incelemesi yapılmış ve bariz semptomları COVID-19 dışı ek hastalık ile ilgili olanlar ve ileri kalp yetmezliği gibi klinik bulgu verenler çalışma dışı bırakılmıştır. Yine de bu

bilginin daha ileri düzeyde araştırılması gereklidir diye değerlendirilmektedir. Sonuç olarak COVID-19'da troponin veya ProBNP eşik değerleri aşıldığında, özellikle belirgin ek hastalığı bulunmayan vakalarda, YBÜ 'ne yatışı değerlendirmek için anılan ölçümler dikkate alınabilir.

5.3. Mortalite Belirteçleri

Çalışma sonuçlarından yaş ilerledikçe mortalitenin belirginleştiği ancak, cinsiyetin önemli olmadığı anlaşılmaktadır. Aşı uygulamalarından önce yapılan bu değerlendirmenin, aşı uygulandıkça değişebileceği öngörülmesi ve revizyon araştırmaları yapılmalıdır. Mortal seyreden vakalardaki birçok değişkenin hem bu çalışmada hem de literatürde farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır (56). Yaşayan COVID-19 hastalarında yatış sürelerinin belirgin daha kısa olduğu ve çalışmadaki bu sürenin öncelikle servis hastalarına atfedilebileceği düşünülmektedir. Mortalite oranlarının servis ve YBÜ 'de sırası ile %83 ve %0,8 olması, serviste kısa süreli yatan vakalardaki prognoz, YBÜ 'de uzun süre yatanlara göre daha iyi olduğu iddiasını öne çıkarabilir. Bu iddia klinik görüş anlamında olup, çalışmadaki servis ve YB yatış süreleri ayrıca belirlenmemiştir.

Literatürde mortalite öngörülleri hakkında yeterli araştırma bulunmamaktadır. İlerleyen kısımlarda ölen ve yaşayanlar arasında saptanan farklılıklardan ziyade ProBNP, prokalsitonin, troponin, D-dimer, fibrinojen, CRP ve ferritin mortaliteyi öngörmedeki nicel değerleri üzerinde durulacak ve acil servise başvuru anındaki ilgili değişken değerlerinin COVID-19 hastalığına bağlı mortaliteyi muhtemel öngörüsü ele alınacaktır. COVID-19 hastalarında mortalitenin tek bir sebepten ziyade hastalığın oluşturduğu birçok komplikasyona sekonder geliştiği, ateş ve nefes darlığı ile başvuranların daha mortal seyrettiği, çoğu ölümün ARDS ile ilişkili bulunduğu söylenmektedir. Ayrıca, ARDS'ye yatkınlığı arttıran durumların; 65 üzeri yaş, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diyabetes mellitusun önde olduğu ek hastalıklar ayrıca lenfopeni, nötrofili, ferritin artışı, CRP artışı ve koagülopatiyi yansıtan yüksek D-dimer ve fibrinojen olarak tespit edildiği bildirilmektedir (57). Ek hastalık bu çalışmada sadece YB hastalarında bulunurken, servis ve ayaktan hasta grubunda saptanmamış olup, Akut solunum yetmezliği COVID-19'da ölümün sık sebebi olarak ön plana çıkmış olsa da virüsün, kardiyomyositlerden eksprese edilen ACE-2 üzerinden akut kardiyak hasarlanma yoluyla kardiyak

etkilenmeye yol açtığı ileri sürülmektedir (32). Bütün bunlara rağmen, COVID-19'da mortalitenin şiddeti ve yaygınlığı devam etmektedir ve ölüm mekanizmaları sırrını halen korumaktadır diye düşünmekteyiz.

ProBNP, sepsis ve venöz tromboembolizm başta olmak üzere birçok hastalıkta COVID-19 mortalite ile ilişkilendirilmektedir(49). Ağır COVID-19 hasta grubunda ProBNP'nin medyan değeri 281 pg/ml olarak tespit edilen bir çalışmada %79 mortalite bildirilmektedir (32). Başka bir raporda ProBNP'nin medyan değerinin 817 pg/ml olarak saptandığı ve COVID-19 mortalitesi ile direkt ilişkisi olduğu iddia edilmektedir (58). Farklı araştırmalar farklı bilgiler sunmakta ve BNP COVID-19'a bağlı kardiyak hasarlanma için daha ileri incelemelerin yapılması zorunlu görünmektedir. Çalışmada ProBNP düzeyi 635 pg/mL üzerinde olan COVID-19 hastalarında %75 duyarlılık ve %90,74 oranında özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü tespit edilmiştir. Bir çalışmada BNP'nin 415 pg/ml'nin üzerinde %71.4 sensitivite ve %38.5 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü iddia edilmektedir (59). Bu çalışmadakilerle bildirilen oranlar karşılaştırıldığında duyarlılığın yakın olduğu ancak, BNP kesim değerinin yükselmesi ile mortalite tahmininde özgüllüğün yükseldiği söylenebilir. Kardiyak hasarlanma verileri literatür ile uyumlu görünmektedir. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir araştırmada “triple cut-point” olarak ifade edilen farklı yaş gruplarında belirlenen BNP değerlerinin üzerine çıkılması halinde muhtemel kardiyak hasar ve mortalite ile ilişkisi olduğu iddia edilmektedir(60) . Aynı çalışmada 50 yaş altı için verilen BNP değerinin 450 pg/ml sınır değeri dikkate alındığında, bu araştırmadaki kesim değeri olan 635 pg/ml'ye en yakın ölçüm olduğu düşünülebilir. Ancak, ProBNP 'nin sadece yaş ile etkilendiği öncelikle kardiyak özgeçmiş ile birlikte mevcut sol ventrikül fonksiyonlarını yansıttığı dikkate alındığında bu çalışmadaki kesim değer duyarlılık ve özgüllüğünün acildeki ilk değerlendirmeyi daha güçlü yansıtabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca ProBNP için tahmini sınır belirlemek, ek hastalıkların ölçüm üzerindeki etkinliğinin yansımalarını daha fazla gizleyebilir diye değerlendirilmektedir.

ProBNP 'ye benzer şekilde troponin değerlerinin de kardiyak hasarlanma ilişkili durumlarda yükseldiği keza COVID-19 hastalarında görülen sepsis, miyokard hasarı, pulmoner emboli ve ARDS varlığında aktivite gösterdiği bildirilmektedir. Ağır ve ağır olmayan COVID-19 hastalarında troponin değerlerinin önemli oranda yüksek olduğu

söylenmektedir (29). Çalışmada 0.028 ng/mL üzerinde troponin ölçümü yapılan hastalarda %56,25 duyarlılık ve %95,68 özgüllük ile mortalitenin öngörülebileceği bulunmuş olmakla birlikte, özgüllük oranındaki yükseklik iddiası ihtiyatla karşılanmalı diye düşünülmektedir. Kardiyak hasara yol açan akut koroner sendrom başta olma üzere birçok tablo troponin seviyelerini yükselttiği için, ihtiyat ifadesi kullanılmaktadır. Duyarlılığın nispeten düşük olması, bilimsel karşılığı olmadığı düşünülen özgüllükteki yüksekliği dengeleyebilir. Yapılan çalışmaların birisinde ek kardiyovasküler hastalık özgeçmiş olan ve troponin aktivitesi gösteren hastalarda mortalite oranı %69,44, bir başkasında troponin seviyesi beklenen referans aralığında ancak kardiyovasküler hastalık özgeçmiş olan grupla, yüksek troponin düzeyi olup kardiyovasküler hastalık hikâyesi olmayan olgulardaki mortalitenin sırasıyla %13'e %37,5 olduğu bildirilmiştir. Bu yazılarda troponin aktivitesi, mortalitenin direkt göstergesi olarak ifade edilmektedir. Başka bir araştırmada yüksek troponin seviyesinin hastada mortalite riskini %71 arttırdığı söylenmektedir. Literatürde mortalite ve troponin ilişkisi hususunda çok sayıda veri olmakla birlikte, 0,0074 ng/ml kesim değeri üzerindeki troponin ölçümlerinin %85.42 duyarlılık ve %48.28 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü tek bir bildirim yapılmıştır (22,61,62). Ancak, kesim değeri verilen çalışmadaki troponin değerleri acile ilk başvuruyu yansıtmaktan oldukça uzak olup, troponin medyan değeri 11,4 ng/ml olan YB hastalarından oluşmaktadır. Oysaki bu araştırma acil serviste ilk alınan, sonrasında YB'a yatırılan ve medyan değeri 0,03 ng/ml olan troponin ölçümlerini göstermektedir. Dolayısıyla acil durumda mortalite öngörüsü için daha önceliklidir diye düşünülmektedir.

COVID-19'da, hastaların YB kabulü ve yüksek mortalitenin, inflamasyon neticesi görülen hiperferritinemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (27). Ferritin düzeyi 450 ng/ml üstünde olan hastalarda entübasyon ve mortalite riskinin arttığı söylenmektedir (63). Ayrıca ferritinin %67,35 duyarlılık ve %67.5 özgüllük ile 963 ng/ml üzerindeki hastalarda mortaliteyi ön gördüğü bildirilmektedir (64). Bu çalışmada ise %37,50 duyarlılık ve %99,38 özgüllükle kesim değeri 1128 ng/mL olan ölçümlerden farklılıklar izlenmekle birlikte, eşik değerlerin yakın olduğu söylenebilir. Başka bir araştırmada ferritinin 1873 ng/ml üzerine çıkması ile %68,4 duyarlılık ve %79,3 özgüllükle mortaliteyi öngördüğü iddia edilmektedir (65). Bu çalışmada ise özellikle özgüllük

oranının oldukça yüksek bulunması (%99,38) şüphe ile karşılanmaktadır. İleri çalışmalarla uygun değerler ortaya çıkabilecektir.

Prokalsitonin ve COVID-19 ilişkisini değerlendiren araştırmalardan birisinde, ortalama serum prokalsitonin düzeylerinin şiddetli hastalarda orta dereceli hastalara göre yaklaşık dört kat ve kritik hastalarda orta dereceli hastalara göre yaklaşık sekiz kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (23). Başka birisinde YB hastalarının %75'inin prokalsitonin değeri 0.05 ng/ml üzerinde denmektedir (11). Şiddetli olan COVID-19 hastalarında, hafif olan vakalara göre prokalsitonin seviyeleri önemli ölçüde artmış diyen yazılar da bulunmaktadır (12). Her bir araştırmadan elde edilen ana fikir değerlendirildiğinde COVID-19 seyrinde tablo belirginleşerek hastalık ilerledikçe prokalsitonin aktivitesinin arttığı anlaşılmaktadır. Acil şartlarda ise tanısal değerliliği düşük gibi görünmekle birlikte, bu noktada yapılmış yeterli ve güvenli bildirimler henüz bulunmamaktadır. Yaklaşık 20 günlük süre içerisinde acil servise başvuran bir hasta grubu verilerine göre Prokalsitonin düzeyinin 0,09 ng/mL üzerinde olması halinde %81,25 duyarlılık ve %54.03 özgüllük ile mortaliteyi öngördüğü iddia edilmektedir (66). Bu çalışmada ise Prokalsitonin düzeyi 0.124 ng/mL üzeri hastaların %81,25 duyarlılık ve %82,72 özgüllük ile mortaliteyi öngörebileceği ortaya çıkmaktadır. Diğer araştırma ile karşılaştırıldığında hasta grupları benzer olmakla birlikte, kesim değerinin bu çalışmada daha yüksek olmasından dolayı özgüllüğün de daha fazla klinik anlamlılık ifade ettiği düşünülebilir.

Her türlü enflamasyonda aktivite gösteren CRP, COVID-19 hastalarında da yükselmektedir. Bir yazıda mortal olan COVID-19 vakalarında CRP'nin 192 mg/L, yaşayanlarda ise 78 mg/L olduğu (67), başka bir meta analizde ölümlü COVID-19 hastalarında CRP düzeyinin arttığı bildirilmektedir (24). Acil serviste hasta triajında CRP'nin güçlü belirleyici olduğu (68) iddia edilen araştırmalarda, mortalite için detaylandırma yapılmamıştır. Bu çalışmaya göre CRP düzeyi 110 mg/L üzerine çıkan COVID-19 hastalarında, %46,88 duyarlılık ve %96,30 özgüllük ile mortalitenin öngörülebileceği ifade edilebilir.

Koagülopatinin sonucu artan mikro ve makrovasküler trombüs göstergesi kabul edilen D-dimer aktivitesi tespit edilen hastaların kritik ve mortal olduğu bildirilmektedir. Medyan değerleri baz alınan D-dimer seviyesinin, COVID-19 hastalarında mortaliteyi

öngörmede erken dönem ölçütü olabileceği bazı çalışmalarda ileri sürülmektedir(28,69,70). Bir çalışmada (62) 980 µg/L üzeri hastalarda %58.7 duyarlılık ve %63.1 özgüllük ile mortalite öngörüsü yapılırken, D-dimer seviyesinin kategorize edilerek incelendiği başka bir araştırmada, 2010 µg/L kesim değeri ile %73.3 duyarlılık ve %70.0 özgüllükle ölümü tahmin edebileceği iddia edilmektedir (71). Anılan yazıların ilkinde D-dimerin mortaliteyi hastanın başvuru anındaki değerlerle ele aldığı görülürken, ikincisinde hastanede kaldığı sürece D-dimer seviyesinin mortaliteyi ön görebileceği söylenmektedir. Bu çalışmada ise acil başvuru anındaki D-dimerin 1760 µg/L kesim değeri ile %62,50 duyarlılık ve %95.06 özgüllük ile mortal hastaları daha yüksek bir eşik değeri ile daha iyi seçebileceği ortaya çıkmıştır. Literatür incelendiğinde bu konudaki rakamsal farklılıkların bir süre daha devam edeceği düşünülmektedir. Ek hastalıkların COVID-19 ile birlikte koagülopatide sinerji göstermesi, yorumları daha da karmaşık hale getirebilir. Bu açıdan acile başvuran hastalar arasında olabildiğince geniş bir yelpazede inceleme yapılmalı ve hem COVID-19 ilgili hem de araştırmalarda ön plana çıkan laboratuvar ve diğer klinik değişkenleri kapsayan puanlama sistemleri geliştirilmelidir.

Koagülopati sırasındaki pıhtının yıkılması ile D-dimer oluşurken, pıhtıyı güçlendiren fibrin öncülü fibrinojen isimli glikoprotein kompleksi de COVID-19 hastalarında çokça ele alınmış bir parametre olarak hastalığın şiddetini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bir araştırmada ağır hasta grubunun %19,1'inde fibrinojen, beklenenin üstünde iken, daha hafif grupta %5,7 olarak bulunmuştur(70). Vefat eden hastalarda ortalama fibrinojen değeri 516 mg/dl iken, yaşayanlarda 451 mg/dl olarak saptanmıştır (38). İstatistiki anlamlılık elde edilmediği söylenen ilgili çalışmaların aksine bu araştırmada fibrinojen hem yatış triajında hem de mortal vakalarda önemli bulgular vermiştir. Anılan bildirimlerde acil hasta yönetiminden ziyade, iyileşme sonrası değerlendirmelere öncelik verildiği görülmektedir. İncelemelerimize göre bugüne kadar mortal hastalarda fibrinojen için kesim değeri tespiti yapılmadığı anlaşılmaktadır. Fibrinojenin kanama pıhtılaşma sürecindeki hızlı değişkenliği sebebi ile bu saptama bugüne kadar yapılmamış olabilir. Araştırmada acil başvuru anındaki fibrinojen değeri 827 mg/dL üzerine çıkan hastalarda %6.25 duyarlılık ve %100 özgüllük ile mortalite öngörüsü yapılabileceği görülmektedir. Rakamlar tatmin edici olmasa da yapılan ilk bildirim olması açısından değerli bulunmaktadır.

Sonuç olarak, başta YB olmak üzere kısıtlı hastane yatış imkânları sebebiyle COVID-19 hastalarının acil servis yönetimlerini en etkin şekilde yapabilmek için, daha ileri çalışmalarla birlikte puanlama sistemleri geliştirilmelidir. Bu sistem, acil kalabalıklarını önleyebilecek ve hekimleri adli risklerden koruyacak kapasiteyi haiz ve COVID-19 hastalarını en kısa sürede taburcu edebilecek göstergelere de sahip olmalıdır.



6. SONUÇLAR

1. Öksürük ve nefes darlığı şikâyeti ile başvuran COVID-19 hastalarının YB ihtiyacı ve mortalitesinin daha belirgin olduğu bilgisi teyit edilmektedir.
2. İleri yaş, lenfopeni, anemi, lökositoz, trombositopeni, nötrofili, RDW yüksekliği, bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri, hipokalsemi, hipokalemi ve hiponatremi, kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkilidir.
3. Acil servise başvuru anındaki ferritin değeri servise yatışı öngörebilir.
4. Ferritin, CRP, prokalsitonin, fibrinojen, D-dimer, troponin ve ProBNP'nin, YB'a yatış ihtiyacını belirleyebildiği saptanmıştır.
5. Salt COVID-19 tanısı bulunan bir vakada, kesim değeri üzerinde bulunan prokalsitonin sonucu, YB yatışını neredeyse tamamıyla öngörmektedir.
6. Kardiyak hasarlanma göstergeleri olarak bilinen troponin ve ProBNP'nin prognoz hakkında fikir verebileceği bilgisi teyit edilmiştir.
7. Acil serviste COVID-19 hasta yönetimi ve triajı için, puanlama sistemleri geliştirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Chen N, Callaway CW, Guyette FX, Rittenberger JC, Doshi AA, Dezfulian C, et al. Arrest etiology among patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018;130:33–40.
2. Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health* [Internet]. 2020;65(5):533–46.
3. Ghinai I, Woods S, Ritger KA, McPherson TD, Black SR, Sparrow L, et al. Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings — Chicago, Illinois, February–March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69 (15):446–50.
4. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Oct 1;180(10):1345–55.
5. Oldfield E, Malwal SR. COVID-19 and Other Pandemics: How Might They Be Prevented? *ACS Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 10;6(7):1563–6.
6. Satija N, Lal SK. The molecular biology of SARS coronavirus. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1102:26–38.
7. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506(March):145–8.
8. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020;126(March):1–5.
9. Piano S, Dalbeni A, Vettore E, Benfaremo D, Mattioli M, Gambino CG, et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver Int* [Internet]. 2020 Oct 5;40(10):2394–406.

10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4.
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet [Internet]*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
13. Brookman-May SD, May M. Re: Androgen-deprivation Therapies for Prostate Cancer and Risk of Infection by SARS-CoV-2: A Population-based Study (n = 4532). *Eur Urol*. 2020;78(6):930–1.
14. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Vol. 58, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter; 2020. p. 1021–8.
15. Han J, Gatheral T, Williams C. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. *Clin Med J R Coll Physicians London [Internet]*. 2020 May 15;20(3):E47.
16. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020;55(6):327–31.
17. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med [Internet]*. 2020;58(7):1021–8.
18. Liu F, Li L, Xu M Da, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol [Internet]*. 2020 Jun;127:104370.

19. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(24):2493–502.
20. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of covid-19. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(SI-1):611–9.
21. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jul;146(1):110–8.
22. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, et al. Association of Troponin Levels with Mortality in Italian Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 Nov 1;5(11):1274–80.
23. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Aug;56(2):106051.
24. Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, Panda AK. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Oct;509:91–4.
25. Vuong NL, Le Duyen HT, Lam PK, Tam DTH, Vinh Chau N Van, Van Kinh N, et al. C-reactive protein as a potential biomarker for disease progression in dengue: A multi-country observational study. *BMC Med.* 2020;18(1):1–13.
26. Jin X, Duan Y, Bao T, Gu J, Chen Y, Li Y, et al. The values of coagulation function in COVID-19 patients. Cox D, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Oct 29;15(10 October):e0241329.
27. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2020 Oct 19;34(10).

28. Sakka M, Connors JM, Hékimian G, Martin-Toutain I, Crichi B, Colmegna I, et al. Association between D-Dimer levels and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and pooled analysis. *JMV-Journal Med Vasc* [Internet]. 2020 Sep;45(5):268–74.
29. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020 May;63(3):390–1.
30. Li JW, Han TW, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen YD, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020 Jul;63(4):518–24.
31. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sci*. 2020;254(May).
32. He X, Wang L, Wang H, Xie Y, Yu Y, Sun J, et al. Factors associated with acute cardiac injury and their effects on mortality in patients with COVID-19. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 24;10(1):20452.
33. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):16–8.
34. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2020 Aug 17;57(6):389–99.
35. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A tool for early prediction of severe coronavirus disease 2019 (covid-19): A multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 28;71(15):833–40.
36. Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, Valls RP, Lopez RP, Palanques-Tost E, et al. Elevated RDW is associated with increased mortality risk in COVID-19. *medRxiv*. 2020;

37. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13.
38. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Apr;18(4):844–7.
39. Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, Vachharajani T, Vachharajani VT, Augustine J, et al. COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2020 Oct;87(10):619–31.
40. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol* [Internet]. 2020 Nov;73(5):1231–40.
41. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect* [Internet]. 2020 Oct;81(4):647–79.
42. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(20):2052–9.
43. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients with Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 19;71(16):2174–9.
44. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jan 16;70(3):538–42.
45. Peters C, Williams K, Un EA, Little L, Saad A, Lendrum K, et al. Use of procalcitonin for antibiotic stewardship in patients with COVID-19: A quality improvement project in a district general hospital. *Clin Med J R Coll Physicians London* [Internet]. 2021 Jan;21(1):E71–6.

46. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Jun;505:190–1.
47. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020 Aug;81(2):e16–25.
48. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul;191:145–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384820301201>
49. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
50. Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Jul 9;190(1):e24–7.
51. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 Jul 1;5(7):802–10.
52. Wang L, Chen F, Bai L, Bai L, Huang Z, Peng Y. Association between NT-proBNP Level and the Severity of COVID-19 Pneumonia. Palam Z, editor. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2021 Jul 8;2021:1–7.
53. Davutoglu V, Gunay N, Kocoglu H, Gunay NE, Yildirim C, Cavdar M, et al. Serum Levels of NT-ProBNP as an Early Cardiac Marker of Carbon Monoxide Poisoning. *Inhal Toxicol* [Internet]. 2006 Jan 6;18(2):155–8.
54. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Apr 28;323(16):1612–4.

55. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 Jul;38(7):1504–7.
56. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 Feb;21(2):e26–35.
57. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Jul 1;180(7):934–43. Available from:
58. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, Iniesta AM, Rosillo SO, Castrejon-Castrejon S, et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2021 Mar;23(3):456–64.
59. Zwaenepoel B, Dhont S, Hoste E, Gevaert S, Schaubroeck H. The Prognostic Value of Cardiac Biomarkers and Echocardiography in Critical COVID-19. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021 Nov 5;8.
60. Gao W, Fan J, Sun D, Yang M, Guo W, Tao L, et al. Heart Failure Probability and Early Outcomes of Critically Ill Patients With COVID-19: A Prospective, Multicenter Study. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021 Nov 26;8.
61. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart* [Internet]. 2020 Aug;106(15):1132–41.
62. Tahtsakal CA, Oncul A, Sevgi DY, Celik E, Ocal M, Turkkan HM, et al. Could we predict the prognosis of the COVID-19 disease? *J Med Virol* [Internet]. 2021 Apr 5;93(4):2420–30.
63. Ayanian S, Reyes J, Lynn L, Teufel K. The association between biomarkers and clinical outcomes in novel coronavirus pneumonia in a US cohort. *Biomark Med* [Internet]. 2020 Aug;14(12):1091–7.

64. Parimoo A, Biswas A, Baitha U, Gupta G, Pandey S, Ranjan P, et al. Dynamics of Inflammatory Markers in Predicting Mortality in COVID-19. *Cureus* [Internet]. 2021 Oct 27.
65. Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, Fernandes CS, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2021 Mar;25(2):101569.
66. Pascual Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F, von Wernitz Teleki A, et al. Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department. *Rev Española Quimioter* [Internet]. 2020 Jul 13;33(4):267–73.
67. Acar E, Demir A, Yıldırım B, Kaya MG, Gökçek K. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 Jul 30;75(7).
68. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):128-136.e4.
69. Bennouar S, Cherif AB, Kessira A, Bennouar DE, Abdi S. Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2021 Feb 17;40(2):104–10.
70. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ* [Internet]. 2020 Mar 26;368:m1091.
71. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020 Nov;14(6):2245–9.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Çağrı BAYRAK'a ait "Acil Servise Başvuran Covid-19 Hastalarında Kardiyak Etkilenme ve Mortalitenin Araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../2021

İmza

Başkan :

Üye :

Üye :