

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**“PULMONER İNFLAMASYON İNDEKSİ SKORUNUN,
S/F ORANININ, P/F ORANININ VE ROX
İNDEKSLERİNİN COVID-19 HASTALARINDA ÇOKLU
ORGAN YETMEZLİĞİ SENDROMUNA BAĞLI
MORTALİTE GELİŞİMİNİ ÖNGÖRDÜRMEDEKİ
ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ”**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SERDAR DÜLGER

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ ZEYNEP ZEHRA GÜMÜŞ

**İZMİR
ŞUBAT 2022**

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**“PULMONER İNFLAMASYON İNDEKSİ SKORUNUN,
S/F ORANININ, P/F ORANININ VE ROX
İNDEKSLERİNİN COVID-19 HASTALARINDA ÇOKLU
ORGAN YETMEZLİĞİ SENDROMUNA BAĞLI
MORTALİTE GELİŞİMİNİ ÖNGÖRDÜRMEDEKİ
ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ”**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. SERDAR DÜLGER

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ ZEYNEP ZEHRA GÜMÜŞ

İZMİR

ŞUBAT 2022

TEŞEKKÜR

Tezimin tasarımı ve uygulanması sırasında bana yol gösteren, tezimin tüm aşamalarında özverili yardımını ve tecrübelerini esirgemeyen, akademik çalışmalarla ilgili olarak deneyimlerini aktaran çok değerli hocam **Dr. Öğretim Üyesi Zeynep Zehra Gümüş'e**, Asistanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, samimi yaklaşımıyla bizlere huzurlu ve sevgi dolu bir ortamda çalışma imkanı sağlayan, her zaman sahip çıkan, çok değerli hocam İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi **İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Servet Akar'a**, Yetişmemde emeği geçen, tecrübe ve bilgi birikimlerinden faydalandığım çok değerli hocalarıma, Tezimin planlanması ve yürütülmesi aşamalarında yardım ve desteklerini eksik etmeyen **Uzm.Dr. Esra Özsoy Kayaokay'a**, eğitimimde emeği geçen başta tüm değerli uzmanlarıma, Huzur dolu bir ortamda birlikte kardeşçe çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık sürecini güzelleştiren başta **Asist. Dr. Mustafa Duman** olmak üzere diğer asistan doktor arkadaşlarıma, radyolojik görüntülemelerin değerlendirilmesindeki yardımları nedeniyle **Dr. Öğretim Üyesi Şebnem Karasu ve Asist. Dr. Kazım Ayberk Sinci'ye** ve birlikte uyum içinde ekip olarak çalıştığım, yüzyılın salgınına karşı canla başla çalışıp olağanüstü mücadele sergileyen başta kliniğimizin tüm hemşire, personel ve emektar sağlık çalışanlarına, koşulsuz desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen eşim **Naime Dülger**, oğlum **Pars Kaan Dülger**, annem **Firdevs Dülger**, babam **Ramazan Dülger**, kardeşim **Alper Dülger'e**, arkadaşım **Levent Çakmaklar** başta olmak üzere gerek meslek hayatımda gerek özel hayatımda desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma tüm kalbimle teşekkür ederim...

Dr. Serdar Dülger

07.02.2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET.....	XI
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Covid-19	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etken	4
2.1.4 Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.1.5 Bulaş Yolu	7
2.1.6 Risk Faktörleri.....	8
2.1.7 Tanı.....	10
2.1.7.1 PCR Tabanlı Test	10
2.1.7.2 Serolojik Test	12
2.1.7.3 Nanopartikül Bazlı Serolojik Testler	13
2.1.7.4 Toraks BT Görüntüleme	14
2.1.8 Komplikasyonlar	15
2.1.8.1 Solunum Yetmezliği	15
2.1.8.2 Kardiyak ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar	16

2.1.8.3 Tromboembolik Komplikasyonlar	16
2.1.8.4 Nörolojik Komplikasyonlar	17
2.1.8.5 İnflamatuvar Komplikasyonlar	17
2.1.8.6 İkincil Enfeksiyonlar	18
2.1.9 Laboratuvar Bulguları.....	18
2.1.10 Görüntüleme Bulguları.....	20
2.2 PII Skoru	22
2.3 S/F Oranı, P/F Oranı ve ROX İndeksi	22
2.4 Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1 Lokal Etik Kurul Onayı.....	24
3.2 Hasta Seçimi.....	24
3.3 Verilerin Toplanması	25
3.4 Radyolojik Değerlendirme ve PII Skoru Hesaplanması	25
3.5 S/F Oranı, P/F Oranı ve ROX İndeksi Hesaplanması	26
3.6 MODS Skoru Hesaplanması	26
3.7 Hastaların Gruplandırılmaları	29
3.8 İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	29
4.1 Tüm Hastaların Demografik, Klinik Özelliklerine Yönelik ve Yaş, Yatış Süresi, Laboratuvar Özelliklerine Yönelik Bulgular.....	29
4.2 Cinsiyete Göre Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular	32
4.3 Cinsiyete Göre Hastaların Klinik Özellikleri	33

4.4 Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular	34
4.5 Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri	36
4.6 Hastalık Şiddeti Ciddi Olan ve Hafif Olan Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular	37
4.7 Hastalık Şiddeti Ciddi Olan ve Hafif Olan Hastaların Klinik Özellikleri	38
4.8 Komorbiditesi Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular.....	39
4.9 Yoğun Bakım Yatışı Gerekliliği Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular	41
4.10 Yoğun Bakım Yatışı Gerekliliği Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri	42
4.11 Mortal Seyreden ve Seyretmeyen Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular.....	43
4.12 Mortal Seyreden ve Taburcu Olan Hastaların Klinik Özellikleri	45
4.13 Glasgow Koma Skalası Sınıflamasına Göre Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular	46
4.14 Korelasyon Analizi	47
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	53
KAYNAKLAR	55

TABLO LİSTESİ

Tablo-1 COVID-19 için güncel teşhis yaklaşımlarının listesi

Tablo-2 Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS) skorlaması

Tablo-3 MODS skoru ile hastane ve yoğun bakım mortalite ilişkisi

Tablo-4 Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo-5 Tüm hastaların yaş, yatış süresi ve laboratuvar özellikleri

Tablo-6 Cinsiyete göre hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

Tablo-7 Cinsiyete göre hastaların klinik özellikleri

Tablo-8 Çoklu organ yetmezliği sendromu olan ve olmayan hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

Tablo-9 Çoklu organ yetmezliği olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

Tablo-10 Hastalık şiddeti ciddi olan ve olmayan hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

Tablo-11 Hastalık şiddeti ciddi olan ve hafif olan hastaların klinik özellikleri

Tablo-12 Komorbiditesi olan ve olmayan hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

Tablo-13 Komorbiditesi olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

Tablo-14 Yoğun bakım yatışı olan ve olmayan hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

Tablo-15 Yoğun bakım yatışı gerekliliği olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

Tablo-16 Mortal seyreden ve taburcu olan hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

Tablo-17 Mortal seyreden ve taburcu olan hastaların klinik özellikleri

Tablo-18 Glasgow koma skalası sınıflamasına göre hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

Tablo-19 Korelasyon Analizi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Koronavirüs replikasyon döngüsüne genel bakış

Şekil-2: Temsili toraks BT görüntüsü

KISALTMALAR

ACE2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2

AECC: Avrupa konsensüs konferansı

AKG: Arter kan gazı

AKŞ: Açlık kan şekeri

ALI: Akut akciğer hasarı

ALT: Alanin transaminaz

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

ASO: Antisens oligonükleotit

AST: Aspartat transaminaz

AT1R: Anjiyotensin reseptörü 1

AuNP: Altın nanopartiküller

AuNP-LF: Altın nanopartikül bazlı yanal-akış

Bat-CoV: Yarasa koronavirüsü

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan üre azotu

cDNA: Tamamlayıcı Deoksiribonükleik asit

CoV: Koronavirüs

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019

CRP: C-reaktif protein

CVP: Merkezi venöz basıncı

DM: Diyabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

dsDNA: Çift sarmallı deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DVT: Derin ven trombozu

E: Zarf glikoproteini

ELISA: Enzim bağlantılı immünosorbent testi

ER: Endoplazmik retikulum

ERGIC: Endoplazmik retikulum- Golgi ara bölmesi

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

FDA: Gıda ve İlaç Dairesi

FET: Alan etkili transistör

FiO₂: İnspire edilen oksijen fraksiyonu

GKS: Glasgow koma skoru

GM-CSF: Granülosit-Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

HCoV: İnsan koronavirüsleri

HE: Hemaglutinin-esteraz glikoproteini

HR: Kalp hızı

HT: Hipertansiyon

ICTV: Uluslararası virüs taksonomisi komitesi

Ig: İmmunglobulin

IL-10: İnterlökin-10

IL-6: İnterlökin-6

KAH: Koroner arter hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDH: Laktat dehidrogenaz

M: Membran proteini

MAP: Ortalama arter basıncı

MERS-CoV: Orta doğu solunum sendromu koronavirüsü

MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu

N: Nükleokapsid proteini

nCoV: Yeni koronavirüs

OSN-qRT-PCR: tek tüp yuvalanmış kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

PA AC: Posteroanterior akciğer grafisi

PACS: Görüntü arşivleme ve iletişim sistemi

PaO₂: Arter oksijen basıncı

PAR: Basınç ayarlı kalp hızı

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PE: Pulmoner emboli

PII: Pulmoner İnflamasyon İndeksi

PT: Protrombin zamanı

RNA: Ribonükleik asit

rRT-PCR: Gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

RT-LAMP: Reverse transkripsiyon döngüsü aracılı izotermal amplifikasyon

S: Spike glikoproteini

SARS-CoV: Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü

SARS-CoV-2: Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2

SD: Standart deviasyon

SOFA: Sıralı organ yetmezliği değerlendirme

SpO₂: Oksijen saturasyonu

SSS: Sitokin salınımı sendromu

Th1: Yardımcı T hücresi-1

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör-alfa

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

VTE: Venöz tromboemboli

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

YDP: Yaygın damar içi pıhtılaşma

ÖZET

Amaç: COVID-19 hastalığı, şiddetli akut solunum yolu yetmezliği sendromu ile ilgili SARS-CoV-2 virüsünün yol açtığı solunum yollarını tutan asemptomatik klinikten ağır pnömoni, ARDS, şok ve ölüme yol açabilen DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu çalışmada; PII skorunun, P/F oranının, S/F oranının ve ROX indeksinin COVID-19 Hastalarında çoklu organ yetmezliği sendromuna bağlı mortalite gelişimini öngördürmedeki etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: COVID-19 hastalığı nedeni ile Eylül 2020- Nisan 2021 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları pandemi servislerinde yatarak tedavi gören, PCR testi pozitif ve toraks BT'si olan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), komorbid hastalıkları, klinik özellikleri (hastalığın semptomları, hastalığın ciddiyeti, mortalite, yatış süresi, vital bulguları), laboratuvar (CRP, tam kan sayımı, albumin, D-dimer, fibrinojen, ALT, AST, LDH, ferritin, troponin, CK-MB, BUN, kreatinin, potasyum, klor, açlık kan şekeri, HbA1C, total bilirubin), arter kan gazı sonuçları kaydedildi. MODS skoru, P/F ve S/F oranları ile ROX indeksi hesaplandı. Toraks BT görüntüleri incelenerek PII skorları elde edildi. Primer sonlanım noktaları olan klinik olarak MODS gelişimi ve mortalite verileri de ayrıca not edildi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 146 hastanın 64'ü (%43,8) kadın, 84'ü (%56,2) erkek hastaydı. Hastaların yaş ortalaması $66,2 \pm 13,8$ idi. Hastaların 122'sinde (%83,6) en az 1 komorbidite mevcuttu. Hastaların 90'ında (%73,8) akut akciğer hasarı, 36'sında (%24,7) yoğun bakım yatışı gerekliliği mevcuttu. Hastaların MODS skoru ortalaması $3,8 \pm 3,3$, PII skoru ortalaması $27,5 \pm 22,7$ bulundu. Toplam 65 hastada (%44,5) MODS gelişirken 21 hasta eksitus (%14,4) oldu. S/F oranı ve ROX indeksi MODS gelişen grupta daha düşükkken (p değerleri $p=0,002$) P/F oranı ve PII skorunda farklılık saptanamadı ($p=0,052$ ve $p=0,225$). Korelasyon analizinde SF oranı, ROX indeksi, MODS skoru MODS gelişimi ile; PII skoru ve P/F oranı ciddi hastalık ile korele saptandı.

Tartışma: S/F oranı ve ROX indeksi MODS gelişmesiyle negatif korele olup COVID-19 hastalığında kötü prognoz hakkında öngördürücü niteliktedir. PII skoru MODS gelişimini öngördürmemiş olsa da ciddi hastalığı öngördürmekte ve daha yatış sırasında klinisyene prognoz hakkında fikir verebilmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, pulmoner inflamasyon indeksi, S/F oranı, P/F oranı, ROX indeksi, çoklu organ yetmezliği sendromu, MODS skorlaması, rRT-PCR

ABSTRACT

Aim: COVID-19 disease is an infectious disease declared as a pandemic by WHO, caused by the SARS-CoV-2 virus related to severe acute respiratory failure syndrome, which can lead to severe pneumonia ARDS, shock and death from the asymptomatic clinic involving the respiratory tract. In this study; It was aimed to examine the effectiveness of PII score, P/F ratio, S/F ratio and ROX index in predicting the development of mortality due to multiple organ failure syndrome in COVID-19 patients.

Method: The patients who were hospitalized in İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital internal medicine pandemic services between September 2020 and April 2021 due to COVID-19 disease were included in the study. The adult patients with a positive rRT-PCR test and a thoracic CT were included. Demographic information (age, gender), comorbid diseases, clinical features (symptoms of the disease, severity of the disease, mortality, length of stay, vital signs, MODS development), laboratory findings (CRP, complete blood count, albumin, D-dimer, fibrinogen, ALT, AST, LDH, ferritin, troponin, CK-MB, BUN, creatinine, potassium, chlorine, fasting blood glucose, HbA1C, bilirubin) and arterial blood gas results were recorded. MODS score, ROX index, P/F and S/F ratios were calculated. Thorax CT images were examined and PII scores were calculated.

Results: Among 146 patients, 64 (43.8%) of them were female and 84 (56.2%) of them were male. The average age of the patients was 66.2±13.8. Totally 122 patients (83.6%) had at least 1 comorbidity. While 90 (73.8%) patients had acute lung injury, 36 (24.7%) patients needed intensive care unit. The average MODS

score of the patients was 3.8 ± 3.3 , and the average PII score was 27.5 ± 22.7 . Totally 21 patients (14.4%) died. MODS was diagnosed in 65 (44.5%) patients. S/F rate and ROX index were significantly lower in the MODS group ($p=0.002$). There was no statistically significant difference between the two groups in the P/F rate and PII score ($p=0.052$, $p=0.225$). In the correlation analysis, SF ratio, ROX index, and MODS score was correlated with development of MODS. PII score and P/F ratio was correlated with severe disease.

Discussion: S/F ratio and ROX index may be used to predict MODS development and poor prognosis. Although PII score did not help for estimating MODS development, as taking thorax CT, it can predict severe disease and may be utilized to gain knowledge about prognosis in COVID-19 patients.

Key words: COVID-19, pulmonary inflammation index, S/F rate, P/F rate, ROX index, multiple organ failure syndrome, MODS scoring, rRT-PCR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Korona virüs Hastalığı-2019 (COVID-19) Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) virüsünün yol açtığı solunum yollarını tutan asemptomatik klinikten ağır pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), şok ve ölüme yol açabilen bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Hastalığın mortalitesinin en önemli sebebinin akciğer tutulumu olduğundan hastaların akciğer görüntülemeleri oldukça önemlidir (2). COVID-19 tanısı için sıklıkla toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) tercih edilmekte, böylece hem tanı hem de prognoz açısından bilgi edinilebilmektedir (3,4).

Toraks BT akciğer tutulumunu ve yaygınlığını göstermede oldukça faydalı olsa da yapılan değerlendirmeler subjektiftir. Öte yandan Çin Chongqing Radyologlar Derneği tarafından belirlenen pulmoner inflamatuvar lezyonların toraks BT'sinde dağılımına dayanan bir skor sistemi olan pulmoner inflamasyon indeksi (PII) COVID-19 pnömonisinin pulmoner inflamasyonunu kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlar. PII, hastalığın akciğer yayılımının belirlenmesi için parametre olarak akciğer opasifikasyonunu kullanır ve lezyon dağılımı ile boyut ölçümü yapar (5). Böylece BT çekimi sırasında henüz hipoksisi olmayan, solunum yetmezliği gelişmemiş hastalarda dahi hastalık ciddiyeti hakkında PII skoru yüksekliği bizi uyarabilir (6).

Hastalık ciddiyeti arttıkça gözlenen hipoksemi arter kan gazı veya parmak ucu satürasyon ölçerlerle ölçülebilir. Hipoksemi derecesini değerlendirmek ve böylece hastanın entübasyona gidip gitmeyeceğini belirlemek için çeşitli formüllerden yararlanılabilir. Bunlardan bazıları arter oksijen basıncı (PaO_2) ile inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2)'nun birbirine oranı olan P/F oranı, oksijen satürasyonu (SpO_2) ile FiO_2 'nin birbirine oranı olan S/F oranı ve arter oksijen satürasyonu, FiO_2 ve solunum hızı kullanılarak elde edilen ROX indeksidir (7,8).

Çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS); solunum, kardiyovasküler, hematolojik, nörolojik, gastrointestinal, hepatik ve renal dahil olmak üzere iki veya daha fazla organ veya sistemin eşzamanlı işlev bozukluğu olarak tanımlanır (9). MODS bir sendromdur. Tanım olarak, bir sendrom, sürekli olarak birlikte ortaya

ıkan bir semptom ve işaret grubu veya bir tehlikeye atfedilemeyecek kadar yaygın olan bir dizi ilişkili semptom ve işaret ile karakterize edilen bir durumdur (9). Teoride, MODS gibi bir sendromun teşhisi klinik ve/veya laboratuvar verilerine dayandırılabilir. Pratikte MODS tanısında altın standart olarak kullanılabilecek patognomonik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bu nedenle MODS şu anda ölçüt listelerine dayanan bir klinik tanıdır. Tanısı için Marshall ve arkadaşları tarafından tanımlanan MODS skoru kullanılabileceği gibi yalnızca klinik değerlendirmeye de MODS tanısı konulabilir (9).

COVID-19 hastalığı da büyük bir bulaştırıcılığa sahiptir ve özellikle risk grubundaki hastalarda akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve çoklu organ yetmezliğine neden olarak mortal seyretmektedir (10). Ciddi vakalarda, klinik bozulma genellikle hızlıdır ve büyük oranda şiddetli hastalık seyrine “sitokin fırtınası” olarak adlandırılan sistemik hiper-enflamasyona neden olur (11). Bu sitokin fırtınası da yine çoklu organ yetmezliğine ve hatta ölüme yol açabilir (12).

Çoklu organ yetmezliği belirteçlerden birisi de solunum yetmezliğidir ve ARDS gelişimi ile predikte olabilir. ARDS gelişimi ise P/F ve S/F oranlarıyla değerlendirilebilir (7,13,14). Her ne kadar ARDS belirteci olarak P/F ve S/F oranlarının validasyonu mevcut olsa da COVID-19’da akciğer tutulum yaygınlığını belirten PII skorunun geçerliliği halen bilinmemektedir. Ayrıca COVID-19’daki MODS gelişiminin prediktrlerine ihtiyaç olup bu konuda halen P/F ve S/F oranları, PII skoru ve ROX indeksi çalışılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada PII skoru, S/F ve P/F oranları ile ROX indeksinin COVID-19 hastalarında MODS’a bağlı mortalite gelişimini n grdrmedeki etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Covid-19

2.1.1 Tanım

Yeni şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) nedeniyle COVID-19 olarak da bilinen Coronavirus Hastalığı 2019 salgını, ilk olarak 31 Aralık 2019’da Çin’de tespit edildi (1). Kısa bir süre içinde SARS-CoV-2 dünya çapında yarıştı ve 30 Ocak 2020’de Dünya Sağlık rgt (DSÖ) COVID-19 salgını

resmi olarak uluslararası endişe verici bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan etti (15). COVID-19 nedeniyle enfekte olmuş vakaların ve ölümlerin sayısı endişe verici bir şekilde arttı ve artmaya da devam ediyor. 29 Aralık 2021'de 200 ülkede 5.411.759 tane ölümle 281.808.270 onaylanmış vaka bildirildi (ölüm oranı yaklaşık %1,9) (16).

2.1.2 Epidemiyoloji

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde yerel bir Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı ile ilgili bir dizi "bilinmeyen viral pnömoni" vakası rapor edildi (1). Yeni bir koronavirüsün (SARS-CoV-2), iddia edilen köken olarak Phinolophus yarasasının etiyolojisi olduğundan şüphelenildi (17). Sadece iki ay içinde virüs Wuhan'dan tüm Çin'e ve 33 ülkeye daha yayıldı. 24 Şubat günü saat 24:00'e kadar Çin'de 9126 ciddi vaka ve 2.663 ölümle kümülatif 77.658 doğrulanmış vaka belgelendi ve diğer ülkelerde (ilk 5 ülke olarak Japonya, Kore, İtalya, Singapur, İran dahil) 33 ölümle 2.309 doğrulanmış vaka bildirildi. 11 Şubat günü saat 24:00 itibarıyla, 422 sağlık kurumundan toplam 1.716 doğrulanmış vaka ve 1.303 klinik olarak teşhis edilmiş sağlık personeli vakası rapor edilmiştir ve bunlardan 5'i ölmüştür ve aynı zaman diliminde ülke çapındaki ölümlerin %0,4'ünü oluşturmaktadır (18).

Yeni ortaya çıkan virüs hastalıkları, son yıllarda dünya çapında büyük bir halk sağlığı tehdidi haline geldi. Son yirmi yılda, 2002'de şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV), 2009'da H1N1 influenza, 2012'de Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV), 2013'te Ebola virüsü hastalığı (EVH) ve 2015 yılında Zika virüsü dahil olmak üzere çeşitli viral hastalıkların salgınları bildirilmiştir (19–22). Yeni koronavirüsün neden olduğu en son ve devam eden viral hastalık, dünya çapında halk sağlığını ciddi şekilde tehdit etti. Yeni koronavirüs salgını ilk olarak 31 Aralık 2019'da DSÖ'ye bildirildi. 12 Ocak 2020'de DSÖ bu virüsü yeni koronavirüs "2019-nCoV" olarak tanımladı ve daha sonra bu virüs olarak adlandırıldı (23). Önceki SARS-CoV ile benzerliği nedeniyle Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) tarafından şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlanmıştır (24). 30 Ocak 2020'de DSÖ, bu viral salgını uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan etti (25). Daha sonra 11 Şubat 2020'de DSÖ bu hastalığı koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırdı ve ardından 11 Mart 2020'de DSÖ,

SARS-CoV-2 viral enfeksiyonu artan sayıda ülkede hızla yayıldığından COVID-19'u küresel bir salgın olarak ilan etti (26). Salgının 2. yılında, 29 Aralık 2021 itibarıyla 281 milyondan fazla kişiye COVID-19 hastalığı bulaşmış ve dünya genelinde 5,4 milyon ölüm rapor edilmiştir (16). SARS-CoV-2 için insandan insana bulaşma oranı SARS-CoV virüsününkinden daha yüksek iken, COVID-19 hastalığının ölüm oranı SARS-CoV enfeksiyonundan çok daha düşüktür (27). Tüm koronavirüsler solunum yollarını rahatsız ederken, SARS-CoV-2 virüsü ayrıca kalbi, gastrointestinal sistemi, karaciğeri, böbreği ve merkezi sinir sistemini de etkiler ve sonunda çoklu organ yetmezliğine yol açar (28,29).

2.1.3 Etken

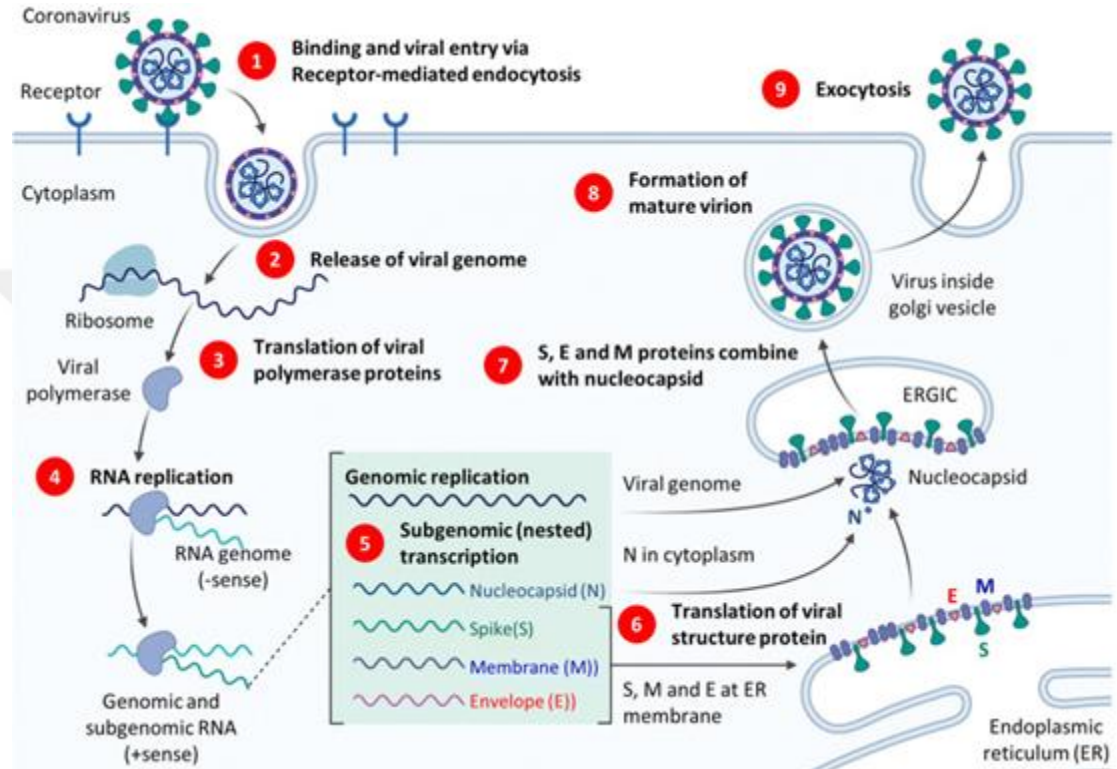
Koronavirüsler, Nidovirüs ailesinden, zarflı, büyük (ortalama çapı 75-150 nm olan bir zar zarfı içinde kapsüllenmiş) ve pozitif sarmallı RNA'ya sahip virüsleridir. Genellikle solunum ve gastrointestinal bazen de merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olurlar (28). Alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört cinse ayrılırlar. Bunlardan insan koronavirüsleri alfa (HCoV-229E ve HCoVNL63) ve beta (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV ve SARSCoV-2) cinslerinde bulunur, bu cinsler insanlar dışında yarası, domuz, sığır, fare, deve ve kedi gibi diğer memelileri de enfekte eder. Gama ve delta koronavirüsleri ise daha çok kuşlarda hastalık yaparlar (30). Bugüne kadar altı suşun insanlarda hastalık yaptığı biliniyordu. Bunlardan dördü; -229E, -NL63, -HKU1 ve -OC43 insanlarda soğuk algınlığına neden olur. SARS-CoV 2002-2003 yıllarında Çin'de, MERS-CoV ise 2012 yılında Orta Doğu'da şiddetli solunum yolu hastalığı salgınlarına yol açmıştır. SARS-CoV-2 insanlarda hastalık yapan 7. suş olarak tanımlanmıştır (31). SARS-CoV-2'nin genom analizi MERS-CoV ile %50 ve SARS-CoV ile %79 benzerlik gösterir. Ancak 2018'de Çin Zhoushan'da iki yarası türünden elde edilen SARS benzeri koronavirüsler, SL-CoVZC45 ve SL-CoVZXC21'in genom dizilimi ile %88 benzerliği bulunuyor (32). SARS-CoV-2'nin tam uzunluktaki genom analiziyle yapılan filogenetik çalışmalarda, Çin Yunnan'da bulunan yine bir yarası koronavirüsü olan Bat-CoV RaTG13 arasında %96 benzerlik olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden diğer SARS-CoV'lardan farklı bir soy olduğu kabul edilir ve

betakoronavirüs cinsi, sarbecovirüs alt ailesine yerleştirilir ve yarasalardan kaynaklandığı düşünülür (33).

Koronavirüs genomunda başlıca dört yapısal protein kodlanır, spike (S) proteini (zarf üzerinde sivri uçlar oluşturur ve konakçı hücrenin zarı ile birleşmede reseptör bağlanmasına yarar, antikor yanıtına neden olan antijenler buradadır), membran proteini (M) (viral birleşmede rol oynar), nükleokapsid proteini (N) (viral RNA sentezinin düzenlenmesi) ve küçük zarf (E) proteini (virüsün düzgün şekilde toplanmasında görevli). Ayrıca –OC43 ve –HKU1 betakoronavirüslerinde bulunan hemaglütinin-esteraz glikoproteini (HE) virüsün konakçı membranına ilk bağlanmasında görevlidir (34). SARS-CoV2'nin konakçı hücreye yerleşmesi zarf proteini olan spike glikoproteininin konakçı hücrenin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanması ile olur (35). Spike glikoproteini antikorların ana hedefidir ve tedavi ve aşı geliştirme çalışmalarında önemli yer tutar. Birkaç başka yapısal olmayan protein de viral genom tarafından kodlanır (RNA polimeraz, RdRp; papain benzeri proteaz, PLpro; koronavirüs ana proteaz, 3CLpro) (36).

COVID-19'un diğer herhangi bir virüs gibi replikasyonu bir konak hücre gerektirir ve normalde bağlanma, penetrasyon, kaplamanın açılması, replikasyon, montaj ve serbest bırakma adımlarını içerir. SARS-CoV-2 virüsünün hücresel alımının ve replikasyonunun şematik bir temsili Goldman ve Israelow tarafından şematize edilmiş olan Şekil-1'de gösterilmektedir (37). COVID-19'un yüzeyindeki sivri glikoprotein, konakçı hücre plazma zarında bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptör proteinine bağlanır ve konakçı hücre istilasını kolaylaştırır. Bir konak hücre tarafından üretilen serin proteaz TMPRSS211, bu istila sürecini kolaylaştırır. Virüsün konakçı hücrelere reseptör aracılı endositozundan sonra, viral genomu (tek sarmallı pozitif RNA) serbest bırakır ve konakçı ribozomunun kullanılması viral poliproteinlere dönüşür. Viral proteinazlar 3CLpro ve PLpro, viral poliproteinleri efektör proteinlere ayırır. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz, daha viral genomik RNA yapmak için kullanılan tam uzunlukta bir negatif iplikli RNA şablonunu sentezler. Viral genom daha sonra genomik replikasyon ile sentezlenir ve dört temel yapısal viral protein (N, S, M ve E) transkripsiyon ve ardından translasyon ile üretilir. N proteini genomik RNA'yı

bağlarken S, M ve E proteinleri endoplazmik retikulumun (ER) zarına entegre olup, ERGIC-endoplazmik retikulum-Golgi ara bölmesini (veziküler-tübüler küme olarak da anılır) oluşturur. Sarmal bükülmüş RNA ile bir araya getirilmiş nükleokapsid, ER lümenine kapsüllenir, viral soy, ERGIC tarafından konakçı hücrenin plazma zarına taşınır ve son olarak, yavru virüs ekzositoz yoluyla salınır.



Şekil-1: Koronavirüs replikasyon döngüsüne genel bakış (basitleştirilmiş, ölçeklendirilmemiş). Şekil, viral genomun ilk bağlanması ve salıverilmesinden olgun virionun nihai ekzositozuna kadar viral gelişimi göstermektedir. ERGIC, endoplazmik retikulum-Golgi ara bölmesi (veziküler-tübüler küme olarak da anılır).

2.1.4 Klinik Belirti ve Bulgular

COVID-19, şiddetli akut solunum sendromu SARS-CoV-2'nin neden olduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. COVID-19 hastalığının belirti ve bulguları hastadan hastaya farklı olmakla birlikte, en yaygın klinik belirtiler olan ateş, yorgunluk, öksürük, balgam, iştahsızlık, balgam çıkarma, nefes darlığı bu hastalığın çeşitli evrelerinde görülebilmektedir (38,39). Ayrıca, boğaz ağrısı, baş ağrısı, konfüzyon, hemoptizi ve göğüste sıkışma gibi daha az görülen semptomlar da gözlenmişti (38,40). Bunların yanı sıra bulantı, kusma, ishal ve gastrointestinal komplikasyon gibi minör semptomlar da görülmüştür. Yetişkinler gibi çocuklarda da

COVID-19'un benzer belirti ve bulguları gözlemlendi. Ancak bu semptomlar yetişkin hastalara kıyasla genellikle daha hafifti (41,42). Öte yandan birçok asemptomatik hasta da vardı. Enfekte olmuş bazı COVID-19 hastalarının, enfeksiyon süresi boyunca asemptomatik olduğu bulundu (43,44). Yapılan bir araştırmada ise insandan insana bulaşan bu virüsün bulaşma oranının, önceki iki koronavirüs enfeksiyonlarından (SARS-CoV ve MERS-CoV) daha yüksek olduğunu da ortaya koydu (37).

2.1.5 Bulaş Yolu

Bugün kabul edilen temel bulaş yolu insandan insana solunum yoluyla doğrudan temas şeklindedir. Öksürme ve hapşırmaya ile 2 metre içinde dağılan solunum yolu damlacıklarının mukozalarla temasıdır (45). Virüs solunum materyali dışındaki örneklerde; kan, gaita, sperm, oküler sekresyon örneklerinde izole edilmişse de idrarda gösterilememiştir (46). Kan ve kan ürünleri yoluyla bulaşma tanımlanmamıştır. Fakat kanda viral RNA'nın bulunması hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (47). Virüsün dikey ve transplasental geçişine dair kanıtlar vardır. Anne sütünden de virüs izole edilmesine rağmen bu şekilde bulaş gösterilememiştir (48). Evcil hayvanlardan insana bulaş raporlanmamıştır. Virüs kedileri ve gelincikleri enfekte etmiş fakat bu hayvanlardan insana bulaş gösterilememiştir (45). Virüsün en bulaşıcı olduğu dönem, viral yükün solunum yollarında en çok bulunduğu dönemdir. Bulaşıcılık enfekte kişinin semptomları başlamadan bir gün önce başlar ve semptomlar başladıktan sonra bir hafta içinde bulaşıcılığın azalarak bittiği düşünülür (45). Viral yükün semptomlar başladıktan sonra ilk beş gün içinde en fazla olduğu ve viral yük ile hastalığın şiddetinin arttığı gösterilmiştir. Şiddetli hastalıkta solunum yolu örneklerinde viral yükün hafif hastalığa göre daha fazla olduğu saptanmıştır. İnkübasyon süresi ortalama 4-5 gündür ve 14 güne kadar uzayabilir (49). Bazı vaka çalışmalarında immünsüprese COVID-19 hastalarının solunum yollarından virüsün aylarca izole edilebildiği gösterilmiştir, örneğin bir vakada virüs 70. günde ve viral dökülme 105. günde hala elde edilebilmiştir. Bu immünsüprese hastalarda bulaştırıcılığın uzayabildiğini göstermektedir (50). Wang ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada en sık görülen semptomlar ateş (%99), yorgunluk (%96) ve kuru öksürüktü (%82). Bunun dışında

miyalji (%34), dispne (%31), ishal (%14) ve bulantı (%5) da sıkça görüldü (51). Yapılan başka bir çalışmada koku kaybı ve tat değişikliğinin de COVID-19 tanılı hastalarda görülen yaygın semptomlardan olduğu gösterilmiştir (52). Semptom göstermeyen enfekte kişilerin de virüsü bulaştırdığı kanıtlanmıştır (53). Bu yüzden asemptomatik enfekte kişilerin belirlenmesi önemlidir.

COVID-19 hastalığının yayılma potansiyelinin yüksek bir hastalık olduğu anlaşılmaktadır. R0 değeri, bulaşıcı olan bir hastalığın bulaştırıcılık potansiyelini gösteren bir değerdir ve bulaşıcılık süresi, temas ile enfeksiyon olasılığı ve temasın oranı belirlenerek hesaplanır (54). COVID-19 hastalığı için bu değer 12 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde 1,4 ile 6,49 arasında değiştiği, ortalama 3.28 olarak görüldüğü bildirilmiştir (55). COVID-19 hastalığının bulaşma yollarını inceleyen başka bir çalışma başlıca temas şekline, çevreye, bireysel faktörlere ve sosyo-ekonomik şartlara dikkat çekilmiştir. Enfekte kişi ile temas süresi, frekansı ve temas yakınlığı bulaşmayı etkiler. Aile içi, bakım evi, hapishane gibi ortak yaşam alanlarındaki ve düğünler, toplu ayinler, büyük toplantılar ve kalabalık çalışma alanları gibi kapalı, kalabalık ve uzun süreli maruziyet ortamlarındaki bulaş riskine göre; on dakikadan daha kısa süreli karşılaşmalardaki bulaş riski daha fazla bulunmuştur. Ortamın açık veya kapalı olması, havalandırma bulaşı etkileyen faktörlerdendir. Kapalı ve havalandırması yetersiz ortamlarda bulaşıcılık fazla bulunmuştur. Bireysel faktörler arasında yaş (10 yaş altında riskin azaldığı, 60 yaş üzerinde ise arttığı gösterilmiştir), erkek cinsiyet, ek hastalıklar, viral yük ve genetik yatkınlık bulaşma riskini artırır. Sosyo-ekonomik şartlar; kalabalık ev içi ortam, kötü ve kalabalık çalışma şartları, mevcut kötü hijyen durumu, koruyucu ekipman yetersizliği de bulaş riskinde önemli rol oynar (31,56).

2.1.6 Risk Faktörleri

COVID-19 hastalığı için başlıca risk faktörleri yaş ve komorbid hastalıklardır. Çin'de gerçekleştirilen altı çalışma ve 1558 hastanın derlendiği bir meta-analizde komorbid hastalıkların COVID-19 riskini arttırdığı gösterilmiştir. En çok saptanan grup, hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik hastalıklar olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı ve malignite risk faktörü

olarak anlamlı bulunmamıştır (57). Çin hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin 44672'si PCR pozitifliği ile tanımlanmış, kalanı klinik tanı almış 72.314 hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların %3'ü 80 yaş üzerinde, %87'si 30-73 yaş aralığında, %8'i 20-29 yaş aralığında, %1'i 10-19 yaş aralığında ve %1'i 10 yaşından küçük saptanmıştır. Vaka ölüm oranı %2,3 saptanmış, 80 yaş üzerinde %14,8, 70-79 yaş aralığında ise %8 olarak saptanmıştır (58). İtalya'da yapılan bir çalışmada erkek cinsiyet, sigara kullanımı, obezite, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği, malignitenin de COVID-19 hastalığı için prognoz ve mortaliteyi etkileyen risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (59). Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hastaların %54'ünün erkek, ortalama yaşın 56 olduğu, hastaların %64'ünün komorbid hastalıkları olduğu (hipertansiyon %31, diyabet %10, kardiyovasküler hastalık %14,5 ve malignite %7,2) ve bu hastaların %73'ünün servislerde izlendiği, %26'sının ise yoğun bakım şartlarında izlendiği gösterilmiştir. Ölüm oranı %4 olarak saptanmıştır. Yoğun bakımda izlenen hastaların yaş ortalaması anlamlı şekilde daha yüksek saptanırken kadın-erkek cinsiyet farkı anlamsız bulunmuştur. Komorbid hastalıkların yoğun bakımda izlenen hastalar arasında (hipertansiyon %58, diyabet %22, kardiyovasküler hastalık %25 ve serebrovasküler hastalık %16) anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (60). Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezlerinin 1.320.488 hasta verisi ile yaptığı çalışmada hastaların %14'ünün hastanede yattığı, hastanede yatanların %2'sine yoğun bakım takibi gerektiği ve bunların %5'inin öldüğü gözlenmiştir. Hastanede takip, yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm 80 yaşın üzerindeki hastalarda en çok, 19 yaşın altındaki hastalarda ise en az gözlenmiştir. Hastaların %22'sine komorbid hastalıkların eşlik ettiği gözlenmiştir. Eşlik eden komorbid hastalıklardan en sık bildirilenlerin kardiyovasküler hastalıklar (%32), diyabet (%30) ve kronik akciğer hastalığı (%18) olduğu gözlenmiştir. Komorbid hastalığı olanlarda hastaneye yatışların olmayanlara göre 6 kat ve ölüm ise 12 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (61). Amerika Birleşik Devletleri'nde hastane içi mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin gösterildiği bir kohortta COVID-19 tanılı 64.781 hasta analiz edilmiş (29.479 hasta ayakta tedavi alırken ve 35.302 hasta hastanede yatarak tedavi alıyordu) ve medyan yaş, ayakta tedavi gören, yatarak tedavi gören ve ölenler için sırasıyla; 46 yaş (33-59), 65 yaş (52-77) ve 76 yaş (66-84) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada 65 yaş ve üstü hastalar, tüm hastaların

%35,4'ünü (22.903 hasta) ve tüm ölümlerin %77,5'ini (5.704 hasta) oluşturmuştur. İleri yaş bu çalışmada ölümle ilgili en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu çalışmada en sık görülen komorbid hastalıklar içinde hipertansiyon (30.236 hasta [%46,7]), hiperlipidemi (18.744 hasta [%28,9]), diyabet (18.091 hasta [%27,9]), kronik akciğer hastalığı (10.434 hasta [%16,1]) ve böbrek hastalığı (9069 hasta [%14,0]) bulunuyordu. Hastane içi ölümlerle ilişkili risk faktörleri analiz edildiğinde 80 yaşın üzerindeki hastalarda 18-24 yaş aralığındaki hastalara göre ölüm oranı 16 kat fazla hesaplanmıştır. Ölüm oranı yatarak tedavi gören erkek hastalarda, kadın hastalara göre %18 daha fazla bulunmuştur (62).

2.1.7 Tanı

Teşhis testleri, bir hastalığın her aşamasının izlenmesi ve prognozu için gereklidir. Aralık 2019'da SARS-CoV-2 enfeksiyonu raporundan bu yana COVID-19 teşhisi için çeşitli tahlil kitleri ve testler geliştirilmiştir. Mevcut ticari olarak temin edilebilen COVID-19 testi, ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi kullanılarak klinik bir SARS-CoV-2 enfeksiyonu örneğinden viral RNA tespiti için moleküler genetik analizlerde çoğunlukla baskındır. Bununla birlikte izotermal nükleik asit amplifikasyon testleri, anti-SARS-CoV-2 antikoru için serolojik ve immünolojik testler, hibridizasyon mikrodarray testleri ve toraks BT taraması gibi diğer teknikler de COVID-19 teşhisi için umut vericidir (46,63,64). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yayılmasını önlemek için asemptomatik vakaların belirlenmesi ana zorluk olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun asemptomatik yayılmasını önlemek için doğru ve hızlı test yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Dünyanın dört bir yanındaki araştırmacılar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun doğrulanması için mevcut uygun maliyetli ve temas noktası testi talebi nedeniyle çeşitli teşhis yöntemleri geliştiriyorlar. Burada, COVID-19 hastalığına yönelik tanı yöntemlerine ilişkin gelişmeler yer alıyor.

2.1.7.1 PCR Tabanlı Test

Şu anda, ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), COVID-19 teşhisi için altın standart testtir (65). RT-PCR testinde çoğunlukla nazal sürüntü ve oküler sekresyon örnekleri kullanılmaktadır (66,67).

RT-PCR testi, klinik örnekten viral RNA'nın izolasyonunu ve ardından RNA'ya bağlı DNA polimeraz reaksiyonu ile tamamlayıcı DNA (cDNA) üretilmesini içerir. Daha sonra cDNA, PCR amplifikasyonu yoluyla çift sarmallı DNA'ya (dsDNA) dönüştürülür ve bu DNA örneğinin amplifikasyonu, viral cDNA bir floresan veya elektrik sinyali tarafından saptanana kadar gerçekleştirilir (68). Bir DNA şablonu, spesifik primer(ler), deoksiribonükleotitler ve termostabil bir DNA polimerazı içeren PCR karışımına uygun bir tampon solüsyonunda florofor ile işaretlenmiş bir madde eklenir. Boyanın floresansı, söndürücü tarafından bastırılır. Floroforun polimeraz tarafından söndürücüden ayrılmasından sonra, serbest boya, bir termal döngüleyicide karşılık gelen bir sensör tarafından kaydedilen floresan sinyali yayar. Her PCR döngüsü, sıcaklık rejimindeki hızlı değişikliklerle başlatılan birkaç gerekli spesifik adımı içerir. Bir şablon DNA ile başlatıldıktan sonra, sıcaklığın 95°C'ye yükselmesi, çift sarmallı DNA'nın denatürasyonuna neden olarak şablonun duyu ve duyu olmayan ipliklerinin ayrılmasına yol açar. Sıcaklığın en uygun değere (genellikle 50–60°C) hızlı değişimi, primerlerin ve florofora bağlı raportör problemlerin şablonun karşılık gelen şeritlerine tavlama neden olur. Son olarak, polimeraz şablonun her iki sarmalını da uzatır ve floroforu söndürücüsünden ayırarak sinyalin yayılmasına neden olur. Her adım, şablon ipliklerinin (veya birkaç başlangıç adımından sonra kısa parçalarının) iki katına çıkmasına yol açar. Toplamda, şablon DNA'nın (bizim durumumuzda ters transkripsiyon sırasında koronavirüs RNA tarafından oluşturulan) yarı nicel ve hatta nicel (kopya sayısı olarak) saptanmasına izin veren yaklaşık 25-50 döngü kullanılır. RT-PCR testi, sonuçları almak için her döngüde birden fazla sıcaklık değişikliğine, zahmetli enstrümantal çalışmaya ve günlere ihtiyaç duyar. Bu nedenle, klinik örneklerde SARS-CoV-2 virüsünün varlığını doğrudan tespit edebilen hızlı ve uygun maliyetli tanı yöntemlerine acil ihtiyaç vardır.

Her döngü için sıcaklık değişikliği gerektirmeyen izotermal nükleik asit amplifikasyonu, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tespiti için daha kolay bir tekniktir. Sabit sıcaklık amplifikasyon yöntemini kullanarak, Park ve arkadaşları SARS-CoV-2 virüsü için ters transkripsiyon döngüsü aracılı izotermal amplifikasyon (RT-LAMP) testi geliştirdi (69). Ayrıca, dünyanın dört bir yanındaki araştırmacılar, RT-PCR tabanlı yöntemin duyarlılığını ve zaman çizelgelerini geliştiriyorlar. Seo ve

arkadaşları hasta örneklerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hızlı tespiti için alan etkili transistör (FET) tabanlı bir biyosensör bildirdi. Bu son derece hassas biyosensör cihazının ana avantajı, bu yöntemin analiz için herhangi bir numune etiketlemesine ihtiyaç duymamasıdır. Yazarlar bu biyosensörü FET'in grafen tabakalarını bir anti-SARS-CoV-2 antikoru ile süsleyerek hazırladılar ve kültürlenmiş SARS-CoV-2 virüsü ve COVID-19 hastalarının sürüntü örneklerini kullanarak performansını değerlendirdiler. Bu FET biyosensörü, fosfat tamponlu salin içinde 1 fg/mL gibi çok düşük bir konsantrasyonda SARS-CoV-2 spike proteinini, klinik numuneleri ve SARS-CoV-2 virüsünün kültürlü örneğini saptayabilir; bu da onu SARS-CoV-2 enfeksiyonu için son derece hassas bir tanı yöntemi haline getirir (70). Başka bir girişimde, Wang ve arkadaşları klinik örneklerde SARS-CoV-2 patojeninin hızlı tespiti için yeni bir tek adımlı tek tüp yuvalanmış kantitatif gerçek zamanlı PCR (OSN-qRT-PCR) yöntemi tasarladı. Yazarlar, birkaç klinik örnek kullanarak OSN-qRT-PCR testinin klinik performansını değerlendirdi ve bu test kitinin düşük viral yüklü klinik örnekte SARS-CoV-2 virüsünü tespit edebildiğini ve böylece onu diğer qRT-den daha duyarlı hale getirdiğini gözlemlediler. Bu OSN-qRT-PCR testi, COVID-19 teşhisi için umut verici bir araç olabilir (71).

2.1.7.2 Serolojik Test

Antikor gibi belirli biyobelirteçlerin varlığını belirlemek için kan serumu veya biyolojik sıvıların analizini içeren serolojik test, genellikle hastalığın ilerlemesini izlemek için kullanılır. SARS-CoV-2 virüsü enfeksiyonuna karşı antikor geliştiren kişileri belirlemek için enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) gibi çeşitli serolojik testler araştırılmıştır (72,73). Yakın zamanda FDA, Cellex Inc. tarafından üretilen qSARS-CoV-2 IgG/IgM hızlı testi gibi bir yanal akış serolojik immünoanaliz için de yetki verdi (74). İki tip ELISA immünolojik testi geliştirilmiştir. COVID-19 antijenlerinin veya virüs antijenlerine karşı antikorların saptanması (64). Bu tahliller benzerdir ve bir mikro kuyucuklu plakanın kaplanmasıyla farklılık gösterir. Antijenlerle kaplandığında virüse karşı üretilen antikorların tespiti için kullanılır. Tersine, antivirüs antikorları ile kaplama, viral antijenlerin saptanmasına izin verir. Bu şekilde gösterildiği gibi, önce viral antijenleri

içeren hasta numunesi, anti-SARS-CoV-2 antikor kaplı mikro kuyucuklu plakaya eklenir, ardından enzim etiketli bir saptama antikoru eklenir. Sonunda, bir plaka okuyucu kullanılarak ölçülebilen bir kolorimetrik sinyal üretmek için saptama antikorumun enzimi için uygun bir substrat eklenir (64).

2.1.7.3 Nanopartikül Bazlı Serolojik Testler

Nanopartikül bazlı kolorimetrik biyo-tahliller, esas olarak nano bazlı teşhis araçlarının basit enstrümantasyonları ve görsel çıktıları nedeniyle birçok hastalık için umut verici bir teşhis aracı olarak son yıllarda hızla büyümektedir (75). Lokalize yüzey plazmon rezonansı ve doğal fotostabilite özellikleri nedeniyle, altın nanopartiküller (AuNP) bazlı kolorimetrik biyo-tahliller, görüntü tabanlı teşhislerin geliştirilmesinde büyük ilgi görmüştür (76). Son zamanlarda araştırmacılar, COVID-19 hastalığının olası teşhisi için AuNP'leri de araştırdı. Örneğin, Huang ve arkadaşları Çeşitli kolayca kullanılabilir inorganik nano yapılmış bir altın nanopartikül bazlı yanıl-akış (AuNP-LF) sistemi hazırlanan bileşik (77). Bu AuNP-LF sistemi, bir hastanın serum örneğinde geliştirilen IgM antikoru SARS-CoV-2 viral patojenine karşı tespit edebilir. Tespit AuNP-LF şeridi, SARS-CoV-2 nükleoproteininin antijen olarak kaplanması ve ardından anti-insan IgM antikorumun konjuge edilmesiyle hazırlandı. Bu AuNP-LF şerit sistemi, klinik örneklerde SARS-CoV-2 virüsünü 15 dakika içinde tespit edebilir. Bu nedenle, AuNP-LF tabanlı bu araç, COVID-19 hastalığının hızlı tespiti için büyük bir umut vaat ediyor. COVID-19 virüsüne karşı hem IgG hem de IgM antikorlarının tespiti için küçük bir kan örneği bir test şeridine yüklenir ve ardından reaksiyon tamponu eklenir. Altın, COVID-19 antijen konjugatlarının IgG-/IgM etiketli antikorlarla reaksiyona girmesine izin veren bir numune inkübe edilir. Benzer etiketli altın nanoparçacıklarla konjuge edilmiş anti-tavşan antikorları, kontrol anti-tavşan IgG antikorlarının tespiti için kullanılır. İki çizgi (COVID-19 ve kontrol antikorları için) görselleştirildiğinde test pozitif olarak kabul edilir. Sadece kontrol çizgisi tespit edilirse sonuç negatif olarak tanımlanır. Kontrol çizgisi gösterilmediğinde, test geçersiz sayılır. Moitra ve arkadaşları klinik örneklerde SARS-CoV-2 virüsünün çıplak gözle tespiti için hazırlanmış altın nanoparçacık (AuNP) tabanlı sensör hazırladı (78). Araştırmacılar, AuNP'nin yüzeyini, SARS-CoV-2 virüsünün nükleokapsid fosfoproteinine özgü

tiyol-konjuge antisens oligonükleotitler ile kapladı. Bu AuNP sistemi, 10 dakika içinde SARS-CoV-2 viral lekesinin varlığını tespit edebildi. Bu çıplak gözle tespit yöntemi, COVID-19 hastasından klinik numune toplamayı ve ardından antisens oligonükleotit (ASO) başlıklı altın nanopartiküller (AuNP'ler) ile 5 dakika boyunca inkübe edilen viral RNA'nın izolasyonunu içerir. Daha sonra, RNase H, çözeltiden görsel bir çökelti üreten 65 °C'de 5 dakika boyunca ASO başlıklı AuNP'lerin elde edilen viral kompoziti ile işlenir. Bu tür AuNP tabanlı sistem, SARS-CoV-2 virüsünün görsel tespiti için çok uygun ve uygun maliyetli bir araç olabilir. COVID-19 için çeşitli güncel tanı yaklaşımları Tablo-1 'de özetlenmiştir. Bu nedenle, nanoteknoloji tabanlı yöntemler, hem SARS-CoV-2 virüsünün hem de bu viral enfeksiyonla ilişkili ilgili biyobelirteçlerin maliyet etkin, hızlı ve bakım noktası tespitinin geliştirilmesinde potansiyele sahiptir.

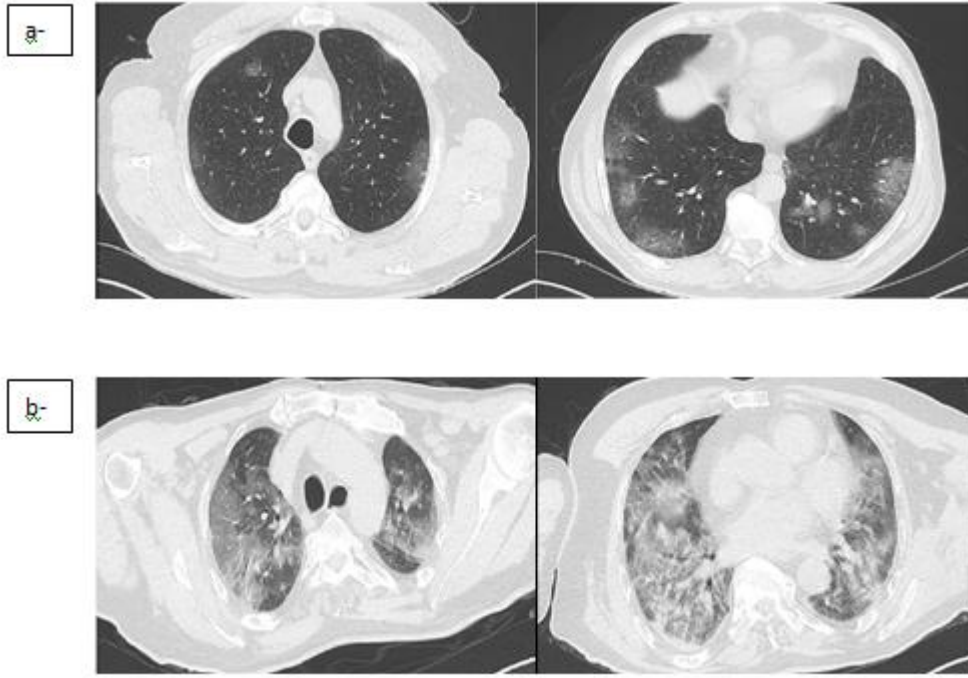
Tablo-1. COVID-19 için güncel teşhis yaklaşımlarının bir listesi.

Teşhis yöntemi	Amaç	Varyantlar
Virüs tespiti	Bir kişinin şu anda SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte olup olmadığını tespit etmek için	RT-PCR tabanlı tespit RT-LAMP tabanlı tespit CRISPR tabanlı tespit SARS-CoV-2 antijenleri tespit etmek için ELISA
Antikor testi	Bir kişinin geçmişte COVID-19 enfeksiyonu geçirip geçirmediğini tespit etmek için	Serolojik anti-SARS-CoV-2 immünglobulin M (IgM) ve immünglobulin G (IgG) tespiti Nanopartikül tabanlı yanıl akış deneyi Anti-SARS-CoV-2 antikorlarını tespit etmek için dolaylı ELISA
Görüntüleme yöntemi	COVID-19 belirtisi olarak periferik veya posterior dağılımlı akciğerdeki buzlu cam opaklık noktalarını saptamak için	PA AC görüntüleme Toraks BT taraması Akciğer USG görüntülemesi

2.1.7.4 Toraks BT Görüntüleme

Toraks BT taraması, çoğunlukla test kitlerinin eksikliği nedeniyle birçok ülkede COVID-19 için erken teşhis aracı olarak kullanıldı(18). Toraks BT taraması görüntüsündeki anormal gözlemler, COVID-19 için bir tanısal özellik olarak kullanıldı(3,4). Genellikle, hastalığın erken evresinde COVID-19 hastalarının toraks

BT taramalarında hem bilateral hem de periferik buzlu cam opasiteleri gözlenirken, hastalığın ilerleyen evrelerinde düzensiz şekilli kaldırım desenleri gözlemlendi (79,80). Şekil-2 araştırmamızda yer alan 70 ve 73 yaş iki erkek COVID-19 tanıılı hastadan hastane yatışı sırasında elde edilen toraks BT görüntülerini gösterir. Şekil-2-a toraks BT görüntülerinde her iki akciğerde subplevral alanlarda buzlu cam opasitelerini gösterirken; Şekil-2-b toraks BT görüntülerinde hastalığın daha yaygın tutulum yaptığı, bilateral çoklu lobüler ve periferik alanların tutulduğu tipik COVID-19 görünümünü gösterir (81).



Şekil-2: Temsili toraks BT görüntüsü. a-70 yaşındaki bir erkeğe ait, hastane yatışında elde edilmiş olan toraks BT enine görüntüleri, her iki akciğerde subplevral alanlarda buzlu cam opasiteleri görülüyor. b-73 yaşındaki bir erkeğe ait yine hastane yatışında elde edilmiş olan toraks BT enine görüntüleri, hastalığın daha yaygın akciğer tutulumu yaptığı, bilateral çoklu lobüler ve periferik alanların tutulduğu tipik COVID-19 görünümünü gösteriyor.

2.1.8 Komplikasyonlar

2.1.8.1 Solunum Yetmezliği

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), ciddi hastalığı olanlarda izlenen başlıca komplikasyondur ve dispnenin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. Yapılan bir araştırmada popülasyonun %10'unda ARDS gelişti ve %50'den fazlasında mortal seyretti (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan büyük

çalışmalarda, hastanede yatan hastaların %12-24'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur (82).

2.1.8.2 Kardiyak ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar

COVID-19' da görülen ateş ve sempatik aktivasyon taşikardiye neden olarak miyokardiyal oksijen tkretiminde artışa neden olur (83,84). Ayrıca, uzun süreli yatak istirahati ve sistemik inflamasyon pıhtılaşma faktörlerinde bozulmalara yol açar. COVID-19 hastalarında hem venöz hem de olağandışı arteriyel tromboembolik olaylar gözlendi (85). COVID-19'un bir başka zelliğ olan hipoksemi, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve ardından hücre içi asidoz, mitokondriyal hasar ve hücre ölümü ile artan oksidatif stres ile ilişkilidir (83).

Kardiyak tutulumun klinik belirtileri, artmış troponin düzeyleri, aritmi ve ani kardiyak ölüm, pulmoner emboli, akut koroner sendromlar, miyokardit , akut kalp yetmezliğ ve kardiyojenik şoktur (86).

Basso ve arkadaşları, COVID-19 nedeniyle ölen hastaların otopsi incelemesinde %14 oranında multifokal lenfositik miyokardit olduğuna buldu (87). Toplam 277 kardiyak otopsi taraması, SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda miyokardit prevelansının %1,4 olduğuna göstermiştir (88). COVID-19 ile hastaneye yatış sırasında, önceden kalp yetmezliğ olan hastaların yaklaşık üçte birinde akut kalp yetmezliğ dekompanzasyonu grlmştur (89).

Madrid'de COVID-19 enfeksiyonu teyit edilmiş 3080 hastanın %2,5'ine akut kalp yetmezliğ tanısı kondu ve kalp yetmezliğ olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek mortaliteye sahipti (%46,8 vs. %19,7; $p<0,001$). Yine bu çalışmada hastaneye yatış sırasındaki aritmiler ve kronik kalp yetmezliğ, akut kalp yetmezliğnin ana belirleyicileriydi. Bununla birlikte, akut kalp yetmezliğ olan hastaların %77,9'u daha önce kalp yetmezliğ öyküsüne sahip değildi (90).

2.1.8.3 Tromboembolik Komplikasyonlar

Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere venöz tromboembolizm (VTE), zellikle YB'ndeki hastalarda %10-40 oranında

görülmektedir (91). Risk faktörü olmayan 50 yaşından küçük hastalarda dahi akut inme ve ekstremitte iskemisini içeren arteriyel trombotik olaylar da bildirilmiştir (92).

2.1.8.4 Nörolojik Komplikasyonlar

Ensefalopati ve ensefalit, majör ve yıkıcı şiddetli akut solunum sendromu SARS-CoV-2 virüsü ile ilişkili merkezi sinir sistemi komplikasyonlarıdır. Virüse karşı yoğun inflamatuvar yanıtın ürettiği hipoksik/ metabolik değişiklikler sitokin fırtınasını ve ardından akut solunum sıkıntısı sendromunu ve çoklu organ yetmezliğini tetikler. Hipoksik/metabolik değişiklikler ensefalopati ile sonuçlanır (93). Ensefalopati, tipik olarak kafa karışıklığı, deliryumdan derin komaya kadar değişen bilinç değişikliği ile kendini gösteren yaygın beyin disfonksiyonu ile karakterizedir. Ensefalopatisi olan hastalarda ayrıca nöbetler, baş ağrısı veya ekstrapiramidal belirtiler gibi klinik belirtiler de olabilir. Deliryum, dikkat ve farkındalıkta akut olarak gelişen dalgalı bir rahatsızlıktır. Deliryum, COVID-19 hastalarında genellikle hafif ile orta şiddette ensefalopatinin yaygın bir belirtisidir (94). Ensefalopati, özellikle kritik hastalar arasında COVID-19'un yaygın bir komplikasyonudur. Örnek olarak, hastanede yatan hastaların bir serisinde, üçte birinde ensefalopati rapor edilmiştir (95). Komorbiditelerin varlığı, ensefalopatiden sorumlu hipoksik/metabolik değişikliklere yatkınlık yaratır. Hafif konfüzyon, deliryum ve derin komaya kadar değişen bilinç değişikliği, klinik özelliklerin ayırt edici özelliğidir. Genel olarak, COVID-19 hastalarında nörolojik bir hastalığın (inme dahil) varlığı daha yüksek ölüm oranları, deliryum ve daha fazla sakatlık ile ilişkilidir (96).

2.1.8.5 İnflamatuvar Komplikasyonlar

COVID-19 hastalarında C reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), ferritin, D-dimer ve prokalsitonin gibi akut faz reaktanlarının ve interlekin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin yükseldiği tespit edilmiştir. D-dimer seviyelerinin sepsisli hastalara oranla 5 kat fazla yükseldiği izlenmiştir (97). COVID-19'un mekanizması, enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından tetiklenen potansiyel olarak ölümcül bir bağışıklık reaksiyonu olan bir sitokin fırtınasını içerir. Sitokin fırtınası, şiddetli COVID-19'un önde gelen nedeni olarak

kabul edilmiştir ve şiddetli inflamasyon ve yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (98).

Yapılan bir çalışmada, COVID-19'un neden olduğu hiperinflamatuvar yanıtta ana sitokinlerin IL-6 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF) olduğu, yoğun bakım ünitelerine transfer olan hastalarda ise yardımcı t hücreleri-1 (Th1) hücrelerinin anahtar rol oynadığı öne sürülmüştür (99). Yapılan başka bir çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerde IL-6, IL-10 ve tümör nekroz faktörü α 'nın (TNF- α) hastalık esnasında yüksekliği gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan hastalarda da IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek; lenfosit alt gruplarından CD4 + ve CD8 + T hücrelerinde ise azalma olduğu belirtilmiştir (100).

2.1.8.6 İkincil Enfeksiyonlar

İkincil enfeksiyonlar, nadir görülen komplikasyonlardandır. Toplam 118 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, bakteriyel koenfeksiyonların oranı %8 ve bakteriyel süperenfeksiyonların oranı %20 saptanmıştır. *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* en sık koenfekte patojenler ve *Acinetobacter spp* en yaygın süperenfekte eden patojenlerdir (101).

2.1.9 Laboratuvar Bulguları

COVID-19 hastaları için istenen ana rutin testler arasında tam kan sayımı, pıhtılaşma ve fibrinoliz basamaklarını araştıran testler olan protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve D-dimer ile inflamasyonla ilgili parametreler olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP, ferritin ve prokalsitonin yer alır (102).

Toplam 28 araştırmanın derlendiği bir meta analizde, en yaygın laboratuvar bulgularının CRP artışı (%73,6), albumin azalması (%62,9), ESR artışı (%61,2), eozinofil azalması (%58,4), IL-6 artışı (%53,1), lenfopeni (%47,9) ve LDH artışı (%46,2) olduğu gösterildi (103). CD45+ lenfositler, CD3+ lenfositler, CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücreleri ve CD19+ B hücrelerinin sayısında düşüş izlenmiş olup bu düşüş ciddi hastalığı olanlarda daha belirgindi. Yine aynı çalışmada CRP, LDH

artışının ve lenfopenin hastalığın ciddiyetiyle ilişkisi olduğu bulundu (103). Yapılan başka bir çalışmada da CRP artışı ve lökositoz ciddi hastalık ile ilişkilendirildi (104). Çoğu COVID-19 ölümünde daha fazla lenfopeni varlığı olduğu göz önüne alındığında, lenfosit sayısının COVID-19'da hastalık şiddetini tahmin edebilen hızlı ve yaygın olarak bulunan bir laboratuvar parametresi olduğunu varsayılabilir (105).

Wang ve arkadaşları, yoğun bakım hastalarının, yoğun bakım ünitesinde olmayan hastalara göre daha az lenfosit ve daha fazla lökosit ve nötrofile sahip olduğunu bildirdi (60). Huang ve arkadaşları da bu çalışmayı destekleyici bulgular bildirmiştir. COVID-19 şiddeti ile 0.8×10^9 'dan daha düşük lenfosit sayısının ve 3.5×10^9 'dan daha fazla nötrofil sayısının ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (1). L. Yang ve arkadaşları, yüksek nötrofil-lenfosit oranının COVID-19 prognozunu öngörebileceğini bildirdi. Altı çalışmanın meta-analiz sonuçları, artan nötrofil-lenfosit oranı düzeyinin SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda kötü bir prognoz göstergesi olabileceğini göstermiştir (106).

Bir çalışmada LDH seviyesinin hayatta kalma süresi ile negatif körele olduğunu gösterildi (107). Zhou ve arkadaşları, hayatta kalmayan gruptaki lenfopeni oranının hayatta kalan gruptan daha yüksek olduğunu (sırasıyla %76 ve %26) ve hayatta kalmayan grupta LDH düzeyini hayatta kalan gruba göre daha yüksek olduğunu (sırasıyla %98 ve %54) bulmuştur (108).

COVID-19 hastalarında trombosit sayılarında düşüş izlenmiştir (109). Bir meta analiz, düşük trombosit sayısının artan ciddi hastalık ve ölüm riski ile ilişkili olduğunu bildirdi. Yazarlar, trombositopenik COVID-19 hastalarının hastaneye yatış sırasında daha yüksek olumsuz sonuç riski olan hastalık yaşayacaklarını öne sürdüler (109).

Artan PT ve D-dimer değerleri kötü bir prognozün göstergesi olabilir. Tang ve arkadaşları, hastalıktan ölen COVID-19 hastalarında (%71.4) hayatta kalanlara kıyasla (%0.6) yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) açısından koagülopatinin ortaya çıkma oranında önemli bir fark bildirdi (110). Yapılan bir meta-analiz PT ve aPTT'nin ağır vakalarda daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmasına rağmen, bunların ortalama değerleri, şiddetli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede

yüksek değildi. Öte yandan, şiddetli hastalarda D-dimerlerin ortalama değeri, şiddetli olmayan vakalardan önemli ölçüde daha yüksekti. Bu, D-dimerlerin yükselmesinin, hastalığın olumsuz bir klinik tabloya doğru ilerlemesini yansıtmaya etkili bir şekilde katkıda bulunabileceğini vurguladı (111).

COVID-19 mortalitesinin klinik belirleyicilerini araştıran yakın tarihli bir çalışmada, Ruan ve arkadaşları, COVID-19 mortalitesinin virüsle aktive olan sitokin fırtına sendromundan kaynaklanabileceğini öne sürdü. Daha yüksek CRP, IL-6 ve serum ferritin rapor ettiler (105). Coomes ve arkadaşları, yaptığı bir çalışmada ortalama IL-6 konsantrasyonlarının, komplike olmayan hastalığı olanlara kıyasla komplike COVID-19 hastalarında 2,9 kat daha yüksek olduğunu bildirdi (112). Makrofajların hiperferritinemi ile aktive olabildiği bilinmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırmakta ve ardından gelen inflamasyon, esas olarak organ hasarından sorumludur. Ferritin pozitif bir akut faz reaktanı olduğu için inflamasyonda serum seviyesi yükselmektedir. Bununla birlikte ölmekte olan hücreler de ferritin salgılayabilir. Bu nedenle, ciddi şekilde etkilenen COVID-19 hastalarında daha yüksek serum ferritin düzeylerinin daha büyük ölçüde organ hasarına işaret edebileceğini varsaymak mantıklıdır (113).

2.1.10 Görüntüleme Bulguları

COVID-19 pnömonisi olan hastalarda yaygın olarak gözlenen BT bulguları, akut interstisyel akciğer hasarı ve virüsün pnömositlere yerleşmesi ile ortaya çıkan sitokin fırtınasının neden olduğu parankimal değişikliklerdir (114,115). Parankimal lezyonların dağılımı genellikle bilateral, multilobar, periferik yerleşimli ve sıklıkla akciğerlerin posterior tutulumu şeklindedir. Bu bulgulara ek olarak; interlobüler septal kalınlaşma, bronşektazi, “crazy paving” ve halo işareti görülebilir ancak bunların görülme sıklığı daha düşüktür (116,117). Plevral ve perikardiyal efüzyonlar, mediastinal lenfadenopati ve pulmoner nodüller ise oldukça nadirdir (116).

Erken BT raporlarında akciğerlerin vasküler yapılarında da tutulum olduğu gösterildi. Özellikle alt segmental pulmoner damarlarda genişleme belgelenmiştir (118,119). Bai ve arkadaşları, bu bulgunun başka nedenlere bağlı pnömonisi olan

hastalara kıyasla COVID-19 pnömonisi olan hastalarda anlamlı derecede daha sık olduğu göstermiştir (sırasıyla %59'a karşı %22) (119).

Aseptomatik hastalarda BT tarama bulguları daha az görülmektedir. Tsikala ve arkadaşları, yaptığı çalışmada aseptomatik vakaların %62'sinde pozitif BT taraması bulguları saptadı (120). Bu vakaların %26'sı daha sonra semptomlar geliştirdi. Aseptomatik hastalarda, tek başına veya diğer bulgularla birlikte görülen ana bulgu buzlu cam görünümüydü. Pozitif BT taramaları olan hastalarda semptomlar geliştirme olasılığı daha yüksekti (121).

Chen ve arkadaşları, bir çalışmada akciğer tutulumunun yaşlara göre dağılımı incelemiştir. Daha genç adolesanlarda ve adolesanlarda orta yaşlı ve daha yaşlı hastalara göre daha az lezyon vardı. Lezyonlar, akciğer lobu ve akciğer alanının dağılımlarında yaşa bağlı olarak değişen farklılıklar gösterdi. Yaşın artmasıyla lezyonlar çoğunlukla interlobüler septum kalınlaşması veya çılgin bir dökeme paterni olan buzlu cam opasitesi gibi görünüyordu ve 5-10 cm büyük yamalı opasite ve ≥ 10 cm daha büyük yamalı opasitenin ortaya çıkma olasılığı artıyordu. Çalışma bulguları orta yaş ve üzeri hastalarda akciğer tutulumu ve lob tutulumunun daha şiddetli olduğunu ve aynı zamanda lezyonlara hava bronkogramlarının daha sık eşlik ettiğini gösterdi (122). Bazı çalışmalar, farklı zamanlamalara göre görüntüleme değişikliklerini tanımladı. Wang ve arkadaşları, BT bulgularını 5 hastalık dönemine (0-5 gün, 6-11 gün, 12-17 gün, 18-23 gün, ≥ 24 gün) göre tanımladı ve akciğerleri altı bölgeye ayıran bir BT skoru atadı (123). BT skorları ve tutulan akciğer bölgelerinin sayısı hızla arttı ve “6-11. günlerde” zirve yaptı. En sık bulgu buzlu cam görünümü iken, ikinci sıklıkla görülen bulgu konsolidasyondur. Dağılım çoğunlukla iki taraflı ve periferikti.

Başka bir çalışmada Pan ve arkadaşları, BT bulgularını 4 zamansal evreye göre sınıflandırdı (80). Bu sınıflama aşağıdaki gibidir:

1. Aşama: 0-4. Günler
2. Aşama: 5-8. Günler
3. Aşama: 9-13.günler
4. Aşama: ≥ 14 gün

Buzlu cam görünümü, tüm hastalık evrelerinde izlendi. Konsolidasyon evre 3'te en sık rastlanan bulguydu. İkinci evrede pnömoni, yaygın bilateral multilobar dağılım ile hızla kötüleşti. Hastaların %75'inde 14. günden sonra radyolojik iyileşme gözlemlendi. Genellikle bilateral ve periferik dağılımı olan buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonların COVID-19 pnömonisinin BT özelliği olarak kabul edilebileceğini belirttiler (80).

2.2 PII Skoru

COVID-19 hastalarının akciğer tutulum yaygınlığı, toraks BT aracılığıyla hesaplanan “pulmonary inflammation index” (pulmoner inflamasyon indeksi; PII) denilen bir skorlama sistemi ile değerlendirilebilmektedir (6). PII skorunun hesaplanması için toraks BT’de buzlu cam opaklıkları, buzlu cam donuklukları ve konsolidasyon, buzlu cam opasiteleri ve retiküler desenlerin varlığı açısından inceleme yapılır. Hastalarda ayrıca karışık tip denilen konsolidasyonlu ve ağsı desenli buzlu cam opasitelerinin birlikteliği de gözlenebilir (6). Not edilen diğer belirtiler de doğrusal opaklıklar, hava bronkogramları, nodüler gölge, kalınlaşmış küçük kan damarı gölgesi, plevral hipertrofi, genişlemiş mediastinal lenf düğümleri ve plevral efüzyondur (6). BT özellikleri için, buzlu cam tüm anormallikler arasında en yaygın olanı olup bunu konsolidasyon ve interlobüler septal kalınlaşma izler (6).

Pulmoner inflamasyonun derecesi ile ana klinik semptomlar ve laboratuvar sonuçları arasında önemli korelasyonlar vardır. Wu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PII değerinin, lenfosit sayısı, monosit sayısı, C-reaktif protein, prokalsitonin, hastalığın başlangıcından itibaren geçen gün sayısı ve vücut ısı (sürekli değişken) değerleriyle önemli ölçüde korele olduğu gösterilmiştir (124). Aynı çalışmada, toraks BT'nin hastalığın şiddetini değerlendirmede kullanılabileceği ve toraks BT'nin, ortaya çıkan bu küresel sağlık acil durumunun teşhis ve değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir (124).

2.3 S/F Oranı, P/F Oranı ve ROX İndeksi

PaO₂ değeri parsiyel oksijen basıncı anlamına gelmektedir ve belirlenmesi için arteriyel kan gazı (AKG) analizi gereklidir. AKG ile saptanılan plazmadaki oksijen çözünmüşlüğüdür. “Fraction of inspired oxygen” (FiO₂) değeri de inspire

edilen hava fraksiyonu olarak ifade edilir ve solunan her 100 birim hava molekülü içindeki toplam oksijen molekülünü gösteren bir ölçümdür (125). AKG elde edilemeyen hastalarda, nabız oksimetresi ile oksihemoglobin saturasyonu (SpO_2) ölçülebilir.

Bu değerlerden elde edilen formüller bulunmaktadır. Örneğin S/F oranı= SpO_2/FiO_2 formülü ile ve P/F oranı= PaO_2/FiO_2 formülü ile hesaplanır. Bu değerler ve onlardan elde edilen formüller akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS tanısı ve entübasyon ihtiyacının belirlenmesi için kullanılmaktadır (7,13).

ALI ve ARDS, yüksek morbiditeye ve mortaliteye sahip yıkıcı klinik sendromlardır (126,127). Akut hipoksik solunum yetmezliği, P/F oranı ile değerlendirilebilir. Bir Amerikalı tarafından geliştirilen ve Avrupa Konsensüs Konferansı (AECC) tarafından belirtilen P/F oranı 200-300 arasındaysa ALI ve <200 ise ARDS'yi tanımlamak için kullanılır (13). P/F oranı gibi S/F oranının da ALI ve ARDS kriterleri açısından korelasyonu bulunmaktadır (128–131). S/F<315 ALI kriteri için ve <235 ARDS kriteri için eşik değerleri görülmüştür. P/F<200 değeri ile S/F<235 değeri arasındaki korelasyonda sensitivite ve spesifite %85 olarak gösterilmiştir. Yine P/F<300 değeri ile S/F<315 değeri arasındaki korelasyonda da sensitivite %95, spesifite %56 olarak gösterilmiştir (128–131).

S/F ve P/F oranları dışından ROX indeksi de klinikte kullanılmaktadır. ROX indeksi= $[SpO_2/FiO_2]/\text{solunum hızı}$ formülü ile hesaplanmaktadır. ROX indeksi, hem bakteriyel hem de viral COVID-19 dışı pnömoni ve solunum yetmezliği teşhisi konan hastalarda yüksek akışlı nazal kanül tedavisinden sonra entübasyon ihtiyacını ön görmektedir (132). SARS-CoV-2'nin neden olduğu pnömonilerde ROX indeksinin yararlılığını değerlendiren çoğunlukla retrospektif olan az sayıda çalışma vardır (133–136). ROX indeksi şiddetli COVID-19 pnömonisi nedeni ile YBÜ'nde yüksek akışlı nazal kanül tedavisi ihtiyacı olan hastalarda, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru ile birlikte endotrakeal entübasyon ve mekanik havalandırma ihtiyacı ile koreledir (137). Orta ve şiddetli COVID-19'u olan hastalarda, başvurunun ilk gününde ölçülen ROX indeksinin <25.26 kesme noktası ile entübasyonun bağımsız öngördürücü faktörü olduğu bildirilmiştir (138). Yine acil

servise SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile başvuran hastalarda, başvuru sırasındaki ROX indeksi hastaneye yatış ve 30 günlük mortalite ile ilişkilidir (139).

2.4 Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu

Çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS), solunum, kardiyovasküler, hematolojik, nörolojik, gastrointestinal, hepatik ve renal dahil olmak üzere iki veya daha fazla organ veya sistemin eşzamanlı işlev bozukluğu olarak tanımlanır. MODS bir sendromdur. Tanım olarak, bir sendrom, sürekli olarak birlikte ortaya çıkan bir semptom ve işaret grubu veya bir tehlikeye atfedilemeyecek kadar yaygın olan bir dizi ilişkili semptom ve işaret ile karakterize edilen bir durumdur. Teoride, MODS gibi bir sendromun teşhisi klinik ve/veya laboratuvar verilerine dayandırılabilir. Pratikte MODS tanısında altın standart olarak kullanılabilecek patognomonik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bu nedenle MODS şu anda ölçüt listelerine dayanan bir klinik tanıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Lokal Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesi oluşturulan çalışma protokolü İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'na sunularak 18.03.2021 tarihli 0141 sayılı etik kurulu onayı alındı.

3.2 Hasta Seçimi

COVID-19 hastalığı nedeni ile Eylül 2020- Nisan 2021 tarihleri arasında İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları pandemi servislerinde yatarak tedavi gören hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri iç hastalıkları COVID-19 servislerinde yatarak tedavi görülmesi, kombine burun-boğaz sürüntülerinden elde edilmiş gerçek-zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) sonuçları pozitif olması, sistemde toraks BT'sinin bulunuyor olması ve demografik ve klinik verilerine sistemden ulaşılabilir olmasıydı. Tüm hastalar 18 yaş üzerinde olup; sistemde toraks tomografisi olmayan, PCR negatif olan medikal kayıtlarında eksik veri bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3 Verilerin Toplanması

Etik kurul onayından sonra hastalara ait veriler hastane bilgi yönetim sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir. Bunun için hasta epikrizleri, günlük gözlem notları ve hemşire kayıt sistemleri ile laboratuvar verileri incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), komorbid hastalıkları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, anemi, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı varlığı), klinik özellikleri (hastalığın semptomları, hastalığın ciddiyeti, mortalite, yatış süresi), laboratuvar (C-reaktif protein, tam kan sayımı, albumin, D-dimer, fibrinojen, ALT, AST, LDH, ferritin, troponin, CK-MB, BUN, kreatinin, BUN/kreatinin, potasyum, klor, açlık kan şekeri, HbA1C, total bilirubin), arter kan gazı sonuçları ile birlikte solunum parametreleri (P/F, S/F oranları ve ROX indeksi) ve toraks BT görüntüleri (buzlu cam varlığı, tutulan lob sayısı, tutulan akciğer parankim alanı, periferik veya santral tutulum özellikleri kullanılarak hesaplanan PII skoru) retrospektif olarak incelenmiştir. Elde edilen BUN ve kreatinin değerleri birbirine bölünerek BUN/kreatinin oranı hesaplanmış ve kaydedilmiştir. GKS skoru 15 olan hastalar normal bilinç, 13 ve 14 olan hastalar hafif bilinç bozukluğu, 9-12 olan hastalar orta bilinç bozukluğu ve <9 olan hastalar ağır bilinç bozukluğu olarak değerlendirilmiştir.

Primer sonlanım noktaları olan klinik olarak MODS gelişimi ve mortalite verileri de ayrıca not edilmiştir. Ayrıca Marshall tarafından tanımlanan MODS skoru da her hasta için hesaplanmıştır.

3.4 Radyolojik Değerlendirme ve PII Skoru Hesaplanması

Retrospektif elde edilen BT incelemeleri, her zamanki standart çekim protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. Toraks BT'ler çok kesitli bir BT cihazında (Somatom Definition AS 128 kesit, Siemens Medical Systems, Erlangen, Almanya) hasta derin inspiryumda nefes tutarken, supin pozisyonda, kontrast madde uygulanmadan gerçekleştirilmiştir. Görüntüler 120 kVp ve adaptif tüp akımı ile 2 mm kesit kalınlığı ile elde edilmiştir. Kesitler, torasik radyolojide 4 yıllık deneyime sahip bir radyolog tarafından PACS monitöründe kör olarak değerlendirilmiş ve PII skoru hesaplanmıştır.

Literatürde tanımlanan PII skoru, (dağılım skoru + boyut skoru)/40 x %100 formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Dağılım skoru, buzlu cam opasite veya konsolidasyon dağılımına bakılarak, tutulum izlenen her akciğer segmenti için 1 puan verilerek hesaplanmıştır. Her iki akciğerde verilebilecek en yüksek dağılım skoru 20 olmuştur (toplam 20 segmentin tümünde tutulum izlenmesi halinde). Boyut skorlaması, aynı kesitteki baskın lezyon ve akciğer parankiminin maksimum çapı ölçülerek gerçekleştirilmiştir. Lezyon; segmentin $\geq$ %50'sini kaplıyorsa 1 puan, segmentin %50'sinden azını kaplıyorsa 0 puan verilmiştir (140).

3.5 S/F Oranı, P/F Oranı ve ROX İndeksi Hesaplanması

Hastaların S/F ve P/F oranları ile ROX indeksi hesaplanarak kaydedilmiştir. FiO₂ kaydında oda havası için 0,21 kullanılırken dışarıdan oksijen desteği verilen hastalar için de ayrıca hesaplamalarla 0,21 ile 1 arasında bir ondalık sayı ile ifade edilmiştir. Tahmini FiO₂ değeri $21 + (L/dk \text{ oksijen} \times 4) = \% \text{ değer}$ olarak hesaplandı (141). P/F oranı formülü PaO₂'nin FiO₂'ye bölünmesi ile, yani PaO₂/FiO₂ formülü ile elde edilmiştir (142). ROX indeksi $([SpO_2/FiO_2]/\text{solunum hızı})$ formülü ile hesaplanmıştır (132). S/F oranı ise SpO₂/FiO₂ formülü ile hesaplandı. P/F<300 değeri ALI için, P/F<200 değeri ARDS için eşik değer olarak kabul edilmiştir (142). Hasta gruplandırırken hasta sayısının az olması nedeni ile P/F<300 olan tüm hastalar akut akciğer hasarı olarak kabul edilmiştir.

3.6 MODS Skoru Hesaplanması

1995 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından organ yetmezlik gelişmesinin seviyesi için MODS skoru tanımlanmıştır. Altı organ sistemini, dört dereceli organ disfonksiyonu için değerler kullanarak değerlendirmiştir. Solunum sisteminin değerlendirilmesi için P/F oranı (mm/Hg), böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için serum kreatinin (mg/dl), karaciğerin değerlendirilmesi için total serum bilirubin (mg/dl), kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesinde basınç ayarlı kalp hızı (Pressure Adjusted Hear Rate-PAR), hematolojik sistemin değerlendirilmesi için trombosit sayısı ($10^3/mm^3$), merkezi sinir sisteminin değerlendirilmesi için Glasgow Koma Skoru (GKS) kullanılır. PAR, kalp hızının (HR) merkezi venöz basıncın

(CVP) ortalama arter basıncına (MAP) oranıyla çarpılmasıyla hesaplanır. Skorlamaların nasıl yapıldığı Tablo-2’de gösterilmiştir.

İlk kriter olan solunum sisteminin değerlendirilmesi için P/F (mm/Hg) oranı kullanılır. P/F oranı >300 ise 0 puan, 226-300 arasındaysa 1 puan, 151-225 arasındaysa 2 puan, 76-150 arasındaysa 3 puan ve ≤ 75 ise 4 puan alır. İkinci kriterde Renal Sistemin değerlendirilmesi için Serum Kreatinin (mg/dl) değeri kullanılır. Kreatinin $\leq 1,1$ ise 0 puan, 1,1-2,3 arasındaysa 1 puan, 2,3-4 arasındaysa 2 puan, 4-5,7 arasındaysa 3 puan $>5,7$ ise 4 puan alır. Üçüncü kriterde Hepatik Sistemin değerlendirilmesi için Total Serum Bilirubin (mg/dl) değeri kullanılır. Total serum bilirubin $\leq 1,2$ ise 0 puan, 1,2-3,5 arasındaysa 1 puan, 3,5-7 arasındaysa 2 puan, 7-14 arasındaysa 3 puan, >14 ise 4 puan alır. Dördüncü kriterde kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesinde basınç ayarlı kalp hızı (Pressure Adjusted Hear Rate-PAR) kullanılır. PAR, kalp hızının (HR) merkezi venöz basıncın (CVP) ortalama arter basıncına (MAP) oranıyla çarpılmasıyla hesaplanır. PAR ≤ 10 ise 0 puan, 10-15 arasındaysa 1 puan, 15-20 arasındaysa 2 puan, 20-30 arasındaysa 3 puan, >30 ise 4 puan alır. Beşinci kriterde Hematolojik Sistemin değerlendirilmesi için trombosit sayısı ($10^3/\text{mm}^3$) kullanılır. Trombosit >120 ise 0 puan, 81-120 arasındaysa 1 puan, 51-80 arasındaysa 2 puan, 21-50 arasındaysa 3 puan, ≤ 20 ise 4 puan alır. Altıncı ve son kriter olarak Merkezi Sinir Sisteminin değerlendirilmesi için Glasgow Koma Skoru (GKS) kullanılır. GKS:15 ise 0 puan, 13-14 ise 1 puan, 10-12 ise 2 puan, 7-9 ise 3 puan ve ≤ 6 ise 4 puan alır.

Tablo-2. Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS) skoruması

Değişken	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
Solunum sistemi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) (mm Hg)	>300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Renal Sistem Serum Kreatinin (mg/dl)	$\leq 1,1$	1,1-2,3	2,3-4	4-5,7	$>5,7$

Hepatik Sistem	Total serum Bilirubin (mg/dl)	$\leq 1,2$	1,2-3,5	3,5-7	7-14	>14
Kardiyovasküler sistem	HRx (CVP/MAP)	≤ 10	10-15	15-20	20-30	>30
Hematolojik Sistem	Trombosit sayısı ($10^3/\text{mm}^3$)	>120	81-120	51-80	21-50	≤ 20
Merkezi Sinir Sistemi	GKS	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6

*Kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesinde basınç ayarlı kalp hızı (Pressure Adjusted Heart Rate-PAR) kullanılır. PAR, kalp hızının (HR) merkezi venöz basıncın (CVP) ortalama arter basıncına (MAP) oranıyla çarpılmasıyla hesaplanır.

Puanların toplamı 0 ile 24 arasında değişir. MODS tanısı için spesifik bir sınır tanımlanmamış olup bunun yerine, puan aralıkları ile ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (9,143). Bu nedenle MODS skoru, YBÜ yatışı sırasında prognostik bir gösterge olarak kullanılmaktadır. Hem YBÜ’nde hem de hastane takibi sırasında mortalite oranı ile dereceli bir şekilde korelasyon bulunmaktadır. Tablo-3’de MODS skoru ile hastane ve yoğun bakım mortalite ilişkisi yüzdelik olarak gösterilmiştir (9,143).

Tablo-3. MODS skoru ile hastane ve yoğun bakım mortalite ilişkisi

MODS skoru	Hastane mortalitesi	Yoğun bakım mortalitesi
1-4	%7	%1-2
5-8	%16	%3-5
9-12	%50	%25

13-16	%70	%50
17-20	%82	%75
21-24	%100	%100

Araştırmamıza alınan hastaların santral kateterleri bulunmaması nedeniyle CVP hesaplanamamış ve MODS skoru hesaplanması sırasında kardiyovasküler sistem değerlendirilmesi yapılamamıştır. Bu nedenle skorlar 20 puan üzerinden değerlendirilmiştir.

3.7 Hastaların Gruplandırılmaları

Hasta verileri öncelikle total olarak incelenmiş olup daha sonra cinsiyet, hastalık ciddiyeti, eksitus olma, yoğun bakım yatış gerekliliği, MODS gelişimi ve komorbidite olup olmasına göre alt grup analizleri yapılmıştır. Yoğun bakım yatış gerekliliği mekanik ventilasyon ve/veya vazopressör ihtiyacı olması olarak belirlenmiştir.

3.8 İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Kategorik ve sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında her bir grupta $n > 30$ sağlanamaması ve sağlansa dahi normal dağılımın olmaması nedeni ile Mann Whitney U ve ki kare testleri kullanılmıştır. Grup sayısı 2'den fazla olduğunda Kruskal Wallis testinden faydalanılmıştır. Bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin tespitinde Spearman korelasyon analizi ile yapılmıştır. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistik analizi için Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi Versiyon 16 (Statistical Package for the Social Sciences version 16th [SPSS V.16]) paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Tüm Hastaların Demografik, Klinik Özelliklerine Yönelik ve Yaş, Yatış Süresi, Laboratuvar Özelliklerine Yönelik Bulgular

Çalışmaya 151 hasta dahil edilmiştir. İki hasta toraks BT'si, 3 hasta da PCR pozitifliği olmaması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Toplamda 146 hasta dahil

edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 146 hastanın 64'ü (%43,8) kadın, 84'ü (%56,2) erkek hastaydı. Hastaların yaş ortalaması $66,2 \pm 13,8$ idi (minimum 30-maksimum 90). Hastaların 122'sinde (%83,6) en az 1 komorbidite mevcuttu. En sık gözlenenler Hipertansiyon (HT) (%61), Diyabetes mellitus (DM) (tip 1 ve 2 dahil) (%43,8), Koroner arter hastalığı (KAH) (%30,8), Konjestif kalp yetmezliği (KKY) (%25,3), Kronik böbrek yetmezliği (KBY) (%19,2) ve anemiydi (%61,6). Çoklu organ yetmezliği sendromu gelişen 65 (%44,5), gelişmeyen 81 (%55,5) hasta vardı. Hastaların 90 tanesinde (%61,6) akut akciğer hasarı, 36 tanesinde (%24,7) yoğun bakım yatışı gerekliliği mevcuttu. GKS skoru normal olanlar 88 (%60,3), hafif olanlar 24 (%16,4), orta olanlar 9 (%6,2) ve ciddi olanlar ise 25 (%17,1) kişiydi. Hastaların hastanede ortalama yatış süresi $15,5 \pm 9,7$ gündü (minimum 3, maksimum 52 gün). Hastaların MODS skoru ortalama $3,8 \pm 3,3$ (minimum 0, maksimum 16), PII skoru (%) ortalama $27,5 \pm 22,7$ (minimum 0, maksimum 95) olarak sonuçlandı. Hastaların toplam 21 tanesi eksitus (%14,4) ile sonlandı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo-4 ve Tablo-5'te belirtilmiştir.

Genel olarak hastaların tüm verilerine ulaşılmıştır. Potasyum değerinde 1 hastanın, ferritin ve albümin değerlerinde 2 hastanın, LDH değerinde 6 hastanın, troponin değerinde 10 hastanın, CK-MB değerinde 14 hastanın, S/F, P/F ve ROX indeks değerlerinde 24 hastanın, HbA1c değerinde 40 hastanın, klor değerinde 67 hastanın verilerinde eksiklikler vardı.

Tablo-4. Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken		Sonuçlar n (%)
Cinsiyet (kadın)		64 (43,8)
Komorbidite		122 (83,6)
Diyabetes mellitus		64 (43,8)
Hipertansiyon		89 (61)
Kronik böbrek yetmezliği		28 (19,2)
Koroner arter hastalığı		45 (30,8)
Konjestif kalp yetmezliği		37 (25,3)
Hastalık şiddeti	Ciddi hastalık	63 (43,2)
	Hafif hastalık	83 (56,8)

Anemi		90 (61,6)
Glasgow koma skalasına göre hasta grupları	Bilinci normal hasta grubu (15)	88 (60,3)
	Hafif bilinç bozukluğu olan hasta grubu (13-14)	24 (16,4)
	Orta düzeyde bilinç bozukluğu olan hasta grubu (9-12)	9 (6,2)
	Ciddi bilinç bozukluğu olan hasta grubu (<9)	25 (17,1)
Yoğun bakım yatışı gereken hastalar		36 (24,7)
Eksitus olan hastalar		21 (14,4)
Çoklu organ yetmezliği sendromu gelişen hastalar		65 (44,5)
Akut akciğer hasarı gelişen hastalar		90 (61,6)

Tablo-5. Tüm hastaların yaş, yatış süresi ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Ortalama $\pm$ SD*	Minimum	Maksimum
Yaş	66,2 $\pm$ 13,8	30	90
Yatış süresi (gün)	15,5 $\pm$ 9,7	3	52
SpO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	300,9 $\pm$ 109,3	97,2	474,2
ROX indeksi (mm/Hg)	14,3 $\pm$ 5,4	6,3	25,3
PO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	247,1 $\pm$ 119,4	69,8	680
MODS ^{###} Skoru	3,8 $\pm$ 3,3	0	16
PII ^{###} Skoru (%)	27,5 $\pm$ 22,7	0	95
Fibrinojen (mg/dL)	363,9 $\pm$ 149,3	103	919
D-Dimer (ug/L)	3499,4 $\pm$ 6866,9	61	50208
CK-MB (ug/L)	1,8 $\pm$ 6,3	0	65,6
Troponin (ng/L)	0,5 $\pm$ 2,3	0	21,6
Albumin (g/L)	3 $\pm$ 0,6	1,6	4,5
BUN/ Kreatinin (mg/dL)	28,8 $\pm$ 12,2	6,7	76
Kreatinin (mg/dL)	1,9 $\pm$ 2,3	0,7	13,1
Klor (mmol/L)	103,7 $\pm$ 7,7	87	128
Potasyum (mmol/L)	4,8 $\pm$ 0,6	3,7	6,8
LDH ^{***} (U/L)	390 $\pm$ 307,7	145	2675
CRP ^a (mg/L)	12,7 $\pm$ 7,7	0	32,7

AST ^{aa} (U/L)	76,2±118	13	913
ALT ^{aaa} (U/L)	87,9±207,4	6	2165
Lökosit (10 ⁶ /L)	10776,6±6173,1	650	41180
Nötrofil (10 ⁶ /L)	8807,5±5220,8	310	26530
Lenfosit (%)	11,9±9,9	0	70,5
Lenfosit (10 ⁶ /L)	1228,8±2521	90	29030
Trombosit (10 ⁶ /L)	167527,4±83204,8	2000	462000
Hemoglobin (g/dL)	11,6±2,3	5,7	17,7
Ferritin (ug/L)	766±669,4	12	4303
Prokalsitonin (ug/L)	5,1±14,2	0	75
AKŞ [#] (mg/dL)	223±110,8	90	776
HbA1c (%)	6,4±2,7	0	13,8
Total Bilirubin (mg/dL)	1,5±3,5	0,3	24,2
[*] SD: Standart deviyasyon, ^{**} BUN: kan üre azotu, ^{***} LDH: Laktat dehidrogenaz, ^o CRP: C-reaktif protein ^{aa} AST: Aspartat transaminaz, ^{aaa} ALT: Alanin transaminaz, [#] AKŞ: Açlık kan şekeri, ^{##} MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu, ^{###} PII: Pulmoner inflamasyon indeksi			

4.2 Cinsiyete Göre Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular

Hastalar cinsiyetlerine göre karşılaştırılmış olup sonuçlar Tablo-6'da gösterilmiştir. Buna göre kadın hastaların yaşı, erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek, lenfosit sayısı ve hemoglobin daha düşüktü ($p<0,05$). Erkek hastalarda kadın hastalara göre troponin, CRP, AST, ALT, ferritin, prokalsitonin ve total bilirubin daha yüksek, lenfosit oranı ve trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü ($p<0,05$)

PII skoru cinsiyetler arası benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,569$). MODS skoru, S/F, P/F oranları ve ROX indeksi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p değerleri sırasıyla $p=0,285$ $p=0,253$ $p=0,139$ $p=0,214$).

Tablo-6. Cinsiyete göre hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

	Erkek (n=82) Ortalama±SD [*]	Kadın (n=64) Ortalama±SD [*]	p değeri
Yaş (yıl)	64,1±13,4	69,1±13,9	0,028
Yatış süresi (gün)	14,9±8,7	16,1±10,9	0,887

SpO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	290,9±105	313,1±114	0,253
ROX indeksi (mm/Hg)	13,7±5,2	15±5,6	0,214
PO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	229,4±103,3	268,7±134,3	0,139
MODS ^{##} Skoru	4±3,4	3,5±3,1	0,285
PII ^{###} Skoru (%)	28,1±25,3	26,8±18,9	0,920
Fibrinojen (mg/dL)	372,5±163,8	352,7±128,8	0,729
D-Dimer (ug/L)	3905,5±7944,8	2979,2±5185,1	0,528
CK-MB (ug/L)	2,7±8,4	0,7±1,2	0,226
Troponin (ng/L)	0,7±3,1	0,1±0,5	0,015
Albumin (g/L)	3,1±0,6	2,9±0,7	0,157
BUN ^{**} /Kreatinin (mg/dL)	28,7±11,3	29±13,2	0,610
Kreatinin (mg/dL)	2,1±2,8	1,6±1,5	0,263
Klor (mmol/L)	102,9±6,5	104,9±9,5	0,482
Potasyum (mmol/L)	4,9±0,6	4,7±0,6	0,144
LDH ^{***} (U/L)	429,5±370,2	340,4±195,5	0,148
CRP ^a (mg/L)	14±7,8	11,1±7,3	0,023
AST ^{aa} (U/L)	95,2±145,9	51,8±59,8	0,001
ALT ^{aaa} (U/L)	118,7±266,3	48,4±70,8	0,000
Lökosit (10 ⁶ /L)	10704,1±6445,3	10869,5±5854,9	0,853
Nötrofil (10 ⁶ /L)	8661,8±4977	8994,1±5551,9	0,976
Lenfosit (%)	11±10,8	12,9±8,7	0,018
Lenfosit (10 ⁶ /L)	1297,9±3331	1140,2±589,6	0,002
Trombosit (10 ⁶ /L)	151365,9±67041,1	188234,4±96849,2	0,035
Hemoglobin (g/dL)	12,1±2,5	10,9±2	0,001
Ferritin (ug/L)	907,3±713,8	584,3±562,6	0,002
Prokalsitonin (ug/L)	5,6±14,8	4,4±13,3	0,016
AKŞ [#] (mg/dL)	219,6±115	227,4±106	0,557
HbA1c (%)	6,2±3	6,7±2,4	0,203
Total Bilirubin (mg/dL)	1,9±4,3	1,1±2	0,001
*SD: Standart deviasyon, **BUN: Kan üre azotu, ***LDH: Laktat dehidrogenaz, ^a CRP: C-reaktif protein ^{aa} AST: Aspartat transaminaz, ^{aaa} ALT: Alanin transaminaz, [#] AKŞ: Açlık kan şekeri, ^{##} MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu, ^{###} PII: Pulmoner inflamasyon indeksi			

4.3 Cinsiyete Göre Hastaların Klinik Özellikleri

Hastalar cinsiyetlerine göre karşılaştırılmış olup sonuçlar Tablo-7’de gösterilmiştir. Kadın hastalarda erkek hastalara göre diyabetes mellitus varlığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (p=0,020). Çoklu organ

yetmezliği sendromu gelişmesi açısından cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,403$).

Tablo-7. Cinsiyete göre hastaların klinik özellikleri

	Erkek (n= 82), n (%)	Kadın (n= 64), n (%)	Toplam (n= 146), n (%)	p değeri
Komorbidite	66 (80,5)	56 (87,5)	122 (83,6)	0,257
Hipertansiyon	45 (54,9)	44 (68,8)	89 (61)	0,088
Diyabetes mellitus	29 (35,4)	35 (54,7)	64 (43,8)	0,020
Kronik böbrek yetmezliği	17 (20,7)	11 (17,2)	28 (19,2)	0,589
Koroner arter hastalığı	30 (36,6)	15 (23,4)	45 (30,8)	0,088
Konjestif kalp yetmezliği	21 (25,6)	16 (25)	37 (25,3)	0,933
Ciddi hastalık	37 (45,1)	26 (40,6)	63 (43,2)	0,586
Anemi	45 (54,9)	45 (70,3)	90 (61,6)	0,057
Akut akciğer hasarı	53 (64,6)	37 (57,8)	90 (61,6)	0,139
Yoğun bakım yatışı	23 (28)	13 (20,3)	36 (24,7)	0,282
Eksitus	13 (15,9)	8 (12,5)	21 (14,4)	0,567
Çoklu organ yetmezliği sendromu	39 (47,6)	26 (40,6)	65 (44,5)	0,403

4.4 Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular

Hastalar MODS olup olmadığına göre gruplandırılmış olup sonuçlar Tablo-8’de gösterilmiştir. MODS gelişen grupta yaş, yatış süresi, D-dimer, CK-MB, troponin, BUN/kreatinin, kreatinin, klor, LDH, CRP, AST, lökosit, nötrofil, ferritin, prokalsitonin değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde MODS gelişmeyen hasta grubuna göre daha yüksekti ($p<0,05$). Bu grupta albumin, lenfosit yüzdesi, trombosit ve hemoglobin MODS gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü ($p<0,05$). Lenfosit sayısı MODS gelişmeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü ($p<0,05$).

S/F oranı ve ROX indeksi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde MODS gelişen grupta daha düşüktü (p değerleri p=0,002). P/F oranında istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık saptanamadı (p=0,052).

MODS skoru istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde MODS gelişen hastalarda daha yüksek çıkmakla beraber (p=0,000), PII skorunda istatistiksel açıdan 2 grup arasında anlamlı fark saptanamadı (p=0,225).

Tablo-8. Çoklu organ yetmezliği sendromu olan ve olmayan hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

	Çoklu organ yetmezliği sendromu gelişmeyen hasta grubu (n:81) Ortalama±SD*	Çoklu organ yetmezliği sendromu gelişen hasta grubu (n:65) Ortalama±SD*	p değeri
Yaş (yıl)	63,4±13,5	69,9±13,4	0,007
Yatış süresi (gün)	12±6,6	19,7±11,3	0,000
SpO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	334,5±106,6	271,5±103,8	0,002
ROX indeksi (mm/Hg)	15,9±5,6	12,8±4,9	0,002
PO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	272,1±132,6	225,2±102,6	0,052
MODS ^{##} Skoru	1,7±1,3	6,4±3,2	0,000
PII ^{###} Skoru (%)	29±21,2	25,8±24,4	0,225
Fibrinojen (mg/dL)	380,8±142,4	342,8±156	0,144
D-Dimer (ug/L)	1901,6±4362,2	5490,6±8705,7	0,000
CK-MB (ug/L)	1,2±3,5	2,6±8,6	0,000
Troponin (ng/L)	0,4±1,9	0,6±2,8	0,000
Albumin (g/L)	3,3±0,6	2,7±0,6	0,000
BUN ^{***} /Kreatinin (mg/dL)	25,2±7,7	33,4±14,9	0,000
Kreatinin (mg/dL)	1,3±1,2	2,7±3	0,000
Klor (mmol/L)	100,7±5,5	106,2±8,5	0,003
Potasyum (mmol/L)	4,8±0,5	4,8±0,7	0,271
LDH ^{***} (U/L)	293,1±84,6	505,1±419	0,000
CRP ^a (mg/L)	11±7,9	14,8±6,9	0,002
AST ^{aaa} (U/L)	49,8±54,2	109±160,8	0,000
ALT ^{aaa} (U/L)	61,9±78,2	120,3±296,4	0,114
Lökosit (10 ⁶ /L)	9204,6±4487,6	12735,7±7357,8	0,002
Nötrofil (10 ⁶ /L)	7328,9±3994,6	10650±5965,9	0,000
Lenfosit (%)	13,9±9,4	9,3±10,1	0,000
Lenfosit (10 ⁶ /L)	1202,1±1230,2	1262±3536,3	0,005
Trombosit (10 ⁶ /L)	191370,4±72832,9	137815,4±86244,5	0,000
Hemoglobin (g/dL)	12,2±2,2	10,8±2,3	0,001
Ferritin (ug/L)	545,9±540,1	1049±715,9	0,000
Prokalsitonin (ug/L)	2,1±9,8	8,8±17,6	0,000
AKŞ [#] (mg/dL)	214,9±96,5	233,1±126,4	0,526

HbA1c (%)	6,7±2,9	6,1±2,5	0,391
Total Bilirubin (mg/dL)	0,7±0,4	2,5±5,1	0,000
*SD: Standart deviyasyon, **BUN: Kan üre azotu, ***LDH: Laktat dehidrogenaz, ^a CRP: C-reaktif protein ^{aa} AST: Aspartat transaminaz, ^{aaa} ALT: Alanin transaminaz, [#] AKŞ: Açlık kan şekeri, ^{##} MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu, ^{###} PII: Pulmoner inflamasyon indeksi			

4.5 Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri

MODS gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri Tablo-9'da gösterilmiştir. MODS gelişen hastalarda HT, KBY, KAH, KKY, anemi , akut akciğer hasarı, yoğun bakım yatış gerekliliği, ciddi hastalık ve mortalite MODS gelişmeyen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (p<0,05).

Tablo-9. Çoklu organ yetmezliği olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

	Çoklu organ yetmezliği sendromu gelişmeyen hasta grubu (n=81), n (%)	Çoklu organ yetmezliği sendromu gelişen hasta grubu (n=65), n (%)	Toplam (n=146), n (%)	p değeri
Cinsiyet (kadın)	38 (46,9)	26 (47,3)	64 (43,8)	0,403
Komorbidite	64 (79)	58 (90,6)	122 (83,6)	0,152
Hipertansiyon	43 (53,1)	46 (70,8)	89 (61)	0,030
Diyabetes mellitus	32 (39,5)	32 (49,2)	64 (43,8)	0,239
Kronik böbrek yetmezliği	9 (11,1)	19 (29,2)	28 (19,2)	0,011
Koroner arter hastalığı	19 (23,5)	26 (40)	45 (30,8)	0,031
Konjestif kalp yetmezliği	12 (14,8)	25 (38,5)	37 (25,3)	0,002
Eksitus	1 (0,01)	20 (30,8)	21 (14,4)	0,000
Anemi	43 (53,1)	47 (72,3)	90 (61,6)	0,018
Akut akciğer hasarı	36 (44,4)	54 (83)	90 (61,6)	0,022
Yoğun bakım yatışı	4 (0,1)	32 (49,2)	36 (24,7)	0,000
Ciddi hastalık	22 (27,2)	41 (63,1)	63 (42,9)	0,000

4.6 Hastalık Şiddeti Ciddi Olan ve Hafif Olan Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular

Hastalar hastalık şiddetine göre karşılaştırılmış olup sonuçlar Tablo-10'da gösterilmiştir. Toplam 63 hastada (%43) hastalık şiddeti ciddi düzeydeydi. Yaş ortalamaları ciddi hastalık olan grupta $68,4 \pm 12,4$ gün, hafif hastalık grubunda ise $64,6 \pm 14,7$ gündü. Ciddi hastalığı olan grupta yatış süresi, D-dimer, BUN/kreatinin oranı, kreatinin, potasyum, LDH, CRP, AST, lökosit, nötrofil, lenfosit sayısı, ferritin ve açlık kan şekeri hafif hastalık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek izlenmiştir ($p < 0,05$). Yine ciddi hastalığı olan grupta troponin, albumin, prokalsitonin ve lenfosit yüzdesi hafif hastalık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı ($p < 0,05$).

S/F, P/F oranları ve ROX indeksi ciddi hastalık olan grupta, hafif hastalık olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p = 0,000$). MODS skoru ve PII skoru ise ciddi olan hastalık grubunda, hafif hastalık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (p değerleri sırasıyla $p = 0,000$ ve $p = 0,004$).

Tablo-10. Hastalık şiddeti ciddi olan ve hafif olan hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

	Hafif hastalık grubu (n=83) Ortalama $\pm$ SD*	Ciddi hastalık grubu (n:63) Ortalama $\pm$ SD*	p değeri
Yaş (yıl)	64,6 $\pm$ 14,7	68,4 $\pm$ 12,4	0,129
Yatış süresi (gün)	12,6 $\pm$ 7,2	19,3 $\pm$ 11,2	0,000
SpO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	357,1 $\pm$ 99,2	246,5 $\pm$ 89,9	0,000
ROX indeksi (mm/Hg)	16,9 $\pm$ 5,3	11,7 $\pm$ 4,2	0,000
PO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	294,2 $\pm$ 111,5	201,6 $\pm$ 109,3	0,000
MODS ^{###} Skoru	2,4 $\pm$ 2,2	5,7 $\pm$ 3,6	0,000
PII ^{####} Skoru (%)	22,6 $\pm$ 20,6	34 $\pm$ 23,8	0,004
Fibrinojen (mg/dL)	368,9 $\pm$ 131,2	357,2 $\pm$ 171,2	0,425
D-Dimer (ug/L)	1645,2 $\pm$ 2527,7	5942,3 $\pm$ 9512,1	0,000
CK-MB (ug/L)	2,2 $\pm$ 8,3	1,3 $\pm$ 1,8	0,085
Troponin (ng/L)	0,6 $\pm$ 3,1	0,3 $\pm$ 0,7	0,001
Albumin (g/L)	3,2 $\pm$ 0,6	2,7 $\pm$ 0,5	0,000
BUN ^{**} /Kreatinin (mg/dL)	26 $\pm$ 10,2	32,5 $\pm$ 13,6	0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,6 $\pm$ 1,8	2,3 $\pm$ 2,8	0,033

Klor (mmol/L)	102,4±6,8	104,7±8,4	0,135
Potasyum (mmol/L)	4,7±0,5	4,9±0,7	0,037
LDH ^{***} (U/L)	292,8±105,5	512,4±417,5	0,000
CRP ^a (mg/L)	10,9±7,9	15,2±6,7	0,000
AST ^{aa} (U/L)	58,2±64,1	99,8±161,6	0,004
ALT ^{aaa} (U/L)	63,6±80,5	119,9±300,3	0,104
Lökosit (10 ⁶ /L)	9627,3±5439,1	12290,8±6774,8	0,002
Nötrofil (10 ⁶ /L)	7653,4±4967	10327,9,7±5194,6	0,000
Lenfosit (%)	14,3±9,6	8,7±9,4	0,000
Lenfosit (10 ⁶ /L)	1187,2±1192,5	1283,5±3602,4	0,002
Trombosit (10 ⁶ /L)	180156,6±83222,7	150888,9±80845,2	0,052
Hemoglobin (g/dL)	11,8±2,3	11,3±2,4	0,250
Ferritin (ug/L)	636,4±586,6	937,4±735,6	0,005
Prokalsitonin (ug/L)	5,5±16,2	4,6±11	0,008
AKŞ [#] (mg/dL)	197,4±92,4	256,8±124,1	0,001
HbA1c (%)	6,1±2,8	6,7±2,7	0,222
Total Bilirubin (mg/dL)	1,2±2,6	2±4,4	0,063

*SD: Standart deviasyon, **BUN: Kan üre azotu, ***LDH: Laktat dehidrogenaz, ^aCRP: C-reaktif protein ^{aa}AST: Aspartat transaminaz, ^{aaa}ALT: Alanin transaminaz, [#]AKŞ: Açlık kan şekeri, ^{##}MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu, ^{###}PII: Pulmoner inflamasyon indeksi

4.7 Hastalık Şiddeti Ciddi Olan ve Hafif Olan Hastaların Klinik Özellikleri

Hastalık şiddeti ciddi olan ve hafif olan hastaların klinik özellikleri Tablo-11’de gösterilmiştir. Ciddi hastalık grubunda diyabetes mellitus, mortalite, akut akciğer hasarı, yoğun bakım yatış gerekliliği ve MODS varlığı hafif hastalık grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo-11. Hastalık şiddeti ciddi olan ve hafif olan hastaların klinik özellikleri

	Hafif hastalık grubu (n= 83), n (%)	Ciddi hastalık grubu (n= 63), n (%)	Toplam (n= 146), n (%)	p değeri
Cinsiyet (kadın)	38 (45,8)	26 (41,3)	64 (43,8)	0,586
Komorbidite	67 (80,7)	55 (87,3)	122 (83,6)	0,288
Hipertansiyon	45 (54,2)	44 (69,8)	89 (61)	0,055
Diyabetes mellitus	29 (34,9)	35 (55,6)	64 (43,8)	0,013
Kronik böbrek yetmezliği	17 (20,5)	11 (17,5)	28 (19,2)	0,129
Koroner arter hastalığı	25 (30,1)	20 (31,7)	45 (30,8)	0,833

Konjestif kalp yetmezliği	19 (22,9)	18 (28,6)	37 (25,3)	0,435
Eksitus	4 (4,8)	17 (27)	21 (14,4)	0,000
Anemi	48 (57,8)	42 (66,7)	90 (61,6)	0,277
Akut akciğer hasarı	36 (43,4)	54 (85,7)	90 (61,6)	0,001
Yoğun bakım yatışı	5 (6)	31 (49,2)	36 (24,7)	0,000
Çoklu organ yetmezliği sendromu	24 (28,9)	41 (65,1)	65 (44,5)	0,000

4.8 Komorbiditesi Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular

Hastalar komorbidite varlığına göre karşılaştırılmış olup sonuçlar Tablo-12 ve Tablo-13'te gösterilmiştir. Toplam 122 hastanın en az bir komorbiditesi vardı. Komorbiditesi olan hasta grubunda yaş, kreatinin, lökosit, nötrofil, açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri komorbiditesi olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p<0,05$).

Komorbiditesi olmayan hasta grubunda PII skoru $35,9\pm 21,4$ olup komorbiditesi olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p=0,042$). Komorbiditesi olan hasta grubunda MODS skoru istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde komorbiditesi olmayan gruptan daha yüksekti ($p=0,006$). Komorbiditesi olan hasta grubunda albumin, komorbiditesi olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü ($p<0,05$). S/F, P/F ve ROX indeksinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p değerleri sırasıyla $p=0,602$ $p=0,979$ $p=0,918$).

Tablo-12. Komorbiditesi olan ve olmayan hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

	Komorbiditesi olmayan hasta grubu (n= 24) Ortalama $\pm$ SD*	Komorbiditesi olan hasta grubu (n= 122) Ortalama $\pm$ SD*	p değeri
Yaş (yıl)	56,5 $\pm$ 16,1	68,2 $\pm$ 12,5	0,001
Yatış süresi (gün)	12,6 $\pm$ 4,7	16 $\pm$ 10,3	0,440
SpO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	313,7 $\pm$ 107,3	298,8 $\pm$ 110	0,602
ROX indeksi (mm/Hg)	14,4 $\pm$ 5,5	14,3 $\pm$ 5,5	0,918

PO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	240,8±109,8	248,2±121,3	0,979
MODS ^{###} Skoru	2,6±3,5	4±3,2	0,006
PII ^{####} Skoru (%)	35,9±21,4	25,9±22,6	0,042
Fibrinojen (mg/dL)	376,7±149,2	361,3±149,8	0,739
D-Dimer (ug/L)	3988±7674,7	3403,3±6727,1	0,627
CK-MB (ug/L)	0,4±0,5	2±6,8	0,059
Troponin (ng/L)	0,04±0,1	0,5±2,5	0,086
Albumin (g/L)	3,3±0,6	3±0,6	0,021
BUN ^{**} /Kreatinin (mg/dL)	26,5±11,7	29,3±12,2	0,158
Kreatinin (mg/dL)	1,3±1,8	2±2,4	0,002
Klor (mmol/L)	106,5±8,8	103,1±7,5	0,305
Potasyum (mmol/L)	4,9±0,6	4,8±0,6	0,201
LDH ^{***} (U/L)	359,9±188,7	396,3±327,2	0,721
CRP ^a (mg/L)	11,8±6,7	12,9±7,9	0,663
AST ^{aa} (U/L)	64,7±51,4	78,4±127	0,721
ALT ^{aaa} (U/L)	72,4±65,8	91±225,1	0,238
Lökosit (10 ⁶ /L)	8029,2±3520,4	11317,1±6443,5	0,008
Nötrofil (10 ⁶ /L)	6594,6±3538,7	9242,8±5396,3	0,016
Lenfosit (%)	13,6±7,8	11,5±10,3	0,053
Lenfosit (10 ⁶ /L)	926,7±428,9	1288,2±2749,4	0,962
Trombosit (10 ⁶ /L)	178375±86876,6	165393,4±82665,7	0,416
Hemoglobin (g/dL)	12±1,9	11,5±2,4	0,271
Ferritin (ug/L)	682,8±583,7	782,6±686,2	0,610
Prokalsitonin (ug/L)	2,6±8,4	5,6±15	0,229
AKŞ [#] (mg/dL)	164,5±66,8	234,5±114,2	0,001
HbA1c (%)	4,3±2,8	6,6±2,6	0,012
Total Bilirubin (mg/dL)	0,7±0,5	1,7±3,8	0,054

*SD: Standart deviasyon, **BUN: Kan üre azotu, ***LDH: Laktat dehidrogenaz, ^aCRP: C-reaktif protein ^{aa}AST: Aspartat transaminaz, ^{aaa}ALT: Alanin transaminaz, [#]AKŞ: Açlık kan şekeri, ^{###}MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu, ^{####}PII: Pulmoner inflamasyon indeksi

Tablo-13. Komorbiditesi olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

	Komorbiditesi olmayan hasta grubu (n= 24), n (%)	Komorbidite var (n= 122), n (%)	Toplam (n= 146), n (%)	p değeri
Cinsiyet (kadın)	8 (33,3)	56 (45,9)	64 (43,8)	0,363
Eksitus	3 (12,5)	18 (14,8)	21 (14,4)	1,000
Ciddi hastalık	8 (33,3)	55 (45,1)	63 (43,2)	0,403

Anemi	13 (54,2)	77 (63,1)	90 (61,6)	0,552
Akut akciğer hasarı	12 (50)	78 (63,9)	90 (61,6)	0,770
Yoğun bakım yatışı	5 (20,8)	31 (25,4)	36 (24,7)	0,829
Çoklu organ yetmezliği sendromu	7 (29,2)	58 (45,5)	65 (44,5)	0,152

4.9 Yoğun Bakım Yatışı Gerekliliği Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular

Hastalar yoğun bakım yatış gerekliliğine göre karşılaştırılmış olup sonuçlar Tablo-14'te gösterilmiştir. Yoğun bakım takibi gereken toplam 36 hasta vardı. Yoğun bakım yatışı gereken hasta grubunda yatış süresi, D-Dimer, BUN/Kreatinin, kreatinin, klor, LDH, CRP, AST, lökosit, lenfosit sayısı, nötrofil, ferritin, procalsitonin ve total bilirubin değerleri yoğun bakım yatışı gerektirmeyen hasta grubuna göre daha istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p<0,05$).

Yoğun bakım yatışı gerektirmeyen hasta grubunda CK-MB, troponin, albumin, lenfosit oranı, trombosit ve hemoglobin değerleri yoğun bakım yatışı gerektiren hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p<0,05$).

PII skoru yoğun bakım yatışı gereken ve gerekmeyen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,809$).

S/F, P/F ve ROX indeksi yoğun bakım yatışı gereken hasta grubunda, yoğun bakım yatışı gerekmeyen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü (p değerleri sırasıyla $p=0,004$ $p=0,016$ $p=0,003$). MODS skoru ise yoğun bakım yatışı gereken hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p=0,000$).

Tablo-14. Yoğun bakım yatışı gerekliliği olan ve olmayan hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

	Yoğun bakım yatışı gerekmeyen hasta grubu (n= 110) Ortalama $\pm$ SD*	Yoğun bakım yatışı gereken hasta grubu (n=36) Ortalama $\pm$ SD*	p değeri
Yaş (yıl)	65,8 $\pm$ 14,3	67,5 $\pm$ 12,3	0,673
Yatış süresi (gün)	13,2 $\pm$ 7,8	22,2 $\pm$ 11,8	0,000
SpO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	318,8 $\pm$ 103,7	258,1 $\pm$ 111,9	0,004
ROX indeksi (mm/Hg)	15,2 $\pm$ 5,4	12,1 $\pm$ 5	0,003

PO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	260,3±117,8	215,7±118,9	0,016
MODS ^{##} Skoru	2,6±2	7,6±3,6	0,000
PII ^{###} Skoru (%)	27,4±21,4	28,1±26,5	0,809
Fibrinojen (mg/dL)	373,9±132,9	333,2±189,9	0,059
D-Dimer (ug/L)	2087,7±4261,2	7813,2±10648,9	0,000
CK-MB (ug/L)	1,8±7,2	1,6±2,1	0,020
Troponin (ng/L)	0,5±2,7	0,4±0,9	0,000
Albumin (g/L)	3,2±0,6	2,5±0,5	0,000
BUN ^{**} /Kreatinin (mg/dL)	27±10,3	34,5±15,4	0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,5±1,5	3,2±3,5	0,000
Klor (mmol/L)	102,2±6,7	106,6±8,9	0,022
Potasyum (mmol/L)	4,8±0,5	5±0,8	0,158
LDH ^{***} (U/L)	331±253,8	560,4±382,4	0,000
CRP ^a (mg/L)	11,4±7,6	16,7±6,7	0,000
AST ^{aa} (U/L)	58,8±60,2	129,3±206,2	0,003
ALT ^{aaa} (U/L)	65±73,5	158±393,3	0,681
Lökosit (10 ⁶ /L)	9722,2±5393,6	13998,6±7287,1	0,000
Nötrofil (10 ⁶ /L)	7836,9±4877	11773,1±5180,9	0,000
Lenfosit (%)	13,3±9	7,3±11,3	0,000
Lenfosit (10 ⁶ /L)	1152,2±1094,2	1462,8±4746,3	0,000
Trombosit (10 ⁶ /L)	176018,2±80426,4	141583,3±87280	0,044
Hemoglobin (g/dL)	11,9±2,3	10,7±2,3	0,006
Ferritin (ug/L)	675,8±678,6	1036,5±567,9	0,000
Prokalsitonin (ug/L)	3,3±11,8	10,7±18,8	0,000
AKŞ [#] (mg/dL)	215,7±98,1	245,5±142	0,510
HbA1c (%)	6,4±2,7	6,5±2,9	0,636
Total Bilirubin (mg/dL)	1±1,5	3,1±6,3	0,002
*SD: Standart deviasyon, ** BUN: Kan üre azotu, *** LDH: Laktat dehidrogenaz, ^aCRP: C-reaktif protein ^{aa}AST: Aspartat transaminaz, ^{aaa}ALT: Alanin transaminaz, [#]AKŞ: Açlık kan şekeri, ^{##}MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu ^{###}PII: Pulmoner inflamasyon indeksi			

4.10 Yoğun Bakım Yatışı Gerekliliği Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri

Yoğun bakım yatışı gerekliliği olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri Tablo-15'te gösterilmiştir. Yoğun bakım yatışı gereken hasta grubunda ciddi hastalık varlığı, çoklu organ yetmezlik sendromu gelişimi ve mortalite, yoğun bakım yatışı gerektirmeyen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (p=0,000). Anemi varlığı da yine yoğun bakım yatışı gereken grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0,05).

Tablo-15. Yoğun bakım yatışı gerekliliği olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

	Yoğun bakım yatışı gerekmeyen hasta grubu (n=110), n (%)	Yoğun bakım yatışı gerekten hasta grubu (n= 36), n (%)	Toplam (n= 146), n (%)	p değeri
Cinsiyet (kadın)	51 (46,4)	13 (36,1)	64 (43,8)	0,282
Komorbidite	91 (82,7)	31 (86,1)	122 (83,6)	0,829
Hipertansiyon	65 (59,1)	24 (66,7)	89 (61)	0,419
Diyabetes mellitus	48 (43,6)	16 (44,4)	64 (43,8)	0,932
Kronik böbrek yetmezliği	18 (16,4)	10 (27,8)	28 (19,2)	0,205
Koroner arter hastalığı	33 (30)	12 (33,3)	45 (30,8)	0,867
Konjestif kalp yetmezliği	26 (23,6)	11 (30,6)	37 (25,3)	0,543
Eksitus	2 (0,1)	19 (52,8)	21 (14,4)	0,000
Anemi	62 (56,4)	28 (77,8)	90 (61,6)	0,022
Akut akciğer hasarı	60(54,5)	30(83,3)	90(61,6)	0,184
Çoklu organ yetmezliği sendromu	33(30)	32(88,9)	65(100)	0,000
Ciddi hastalık	32 (29,1)	31 (86,1)	63 (43,2)	0,000

4.11 Mortal Seyreden ve Seyretmeyen Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular

Hastalar mortalite varlığına göre karşılaştırılmış olup sonuçlar Tablo-16'da gösterilmiştir. Toplam 21 hastada hastalık mortal seyretti. D-Dimer, kreatinin, LDH, lökosit, nötrofil, ferritin, prokalsitonin ve total bilirubin değerleri mortal seyreden hasta grubunda, taburcu olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p<0,05$) Albumin, troponin, lenfosit yüzdesi ve hemoglobin değerleri mortal seyreden hasta grubunda taburcu olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü ($p<0,05$).

PII skorunda mortal seyreden ve taburcu olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,382$). Yine aynı şekilde S/F ve P/F oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p sırasıyla $p=0,107$ ve $p=0,105$). ROX indeksi taburcu olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha

yüksekti (p=0,042). MODS skoru ise mortal seyreden grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti (p=0,000).

Tablo-16. Mortal seyreden ve taburcu olan hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

	Taburcu olan hasta grubu (n=125) Ortalama±SD	Mortal seyreden hasta grubu (n=21) Ortalama±SD	p değeri
Yaş (yıl)	65,9±13,8	68,4±14	0,376
Yatış süresi (gün)	14,8±9	19,4±12,6	0,079
SpO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	308,5±109	264,6±105,8	0,107
ROX indeksi (mm/Hg)	14,7±5,5	12,1±4,6	0,042
PO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	253,6±119,1	215,8±118,3	0,105
MODS ^{###} Skoru	3±2,5	8,7±3,5	0,000
PII ^{####} Skoru (%)	28,2±22,7	23,8±23	0,382
Fibrinojen (mg/dL)	371±140,4	321,6±193	0,081
D-Dimer (ug/L)	3110,1±6771,7	5817±7139,3	0,000
CK-MB (ug/L)	1,8±6,8	1,6±2	0,052
Troponin (ng/L)	0,5±2,5	0,4±0,9	0,000
Albumin (g/L)	3,1±0,6	2,5±0,6	0,000
BUN ^{**} /Kreatinin (mg/dL)	28,1±11,4	33,3±15,4	0,072
Kreatinin (mg/dL)	1,6±1,9	3,6±3,3	0,000
Klor (mmol/L)	103,3±7,3	106,2±10,1	0,251
Potasyum (mmol/L)	4,8±0,6	5±0,9	0,205
LDH ^{***} (U/L)	344±246,7	650,9±463,4	0,000
CRP ^a (mg/L)	12,5±7,9	13,8±6	0,400
AST ^{aa} (U/L)	62,3±65	158,5±257,6	0,063
ALT ^{aaa} (U/L)	68,3±76,6	204,7±508,7	0,757
Lökosit (10 ⁹ /L)	10436,4±6321,6	12801,9±4845,7	0,010
Nötrofil (10 ⁹ /L)	8416,6±5243,5	11134,3±4528,6	0,005
Lenfosit (%)	12,7±10,3	6,8±4,6	0,002
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1303,8±2711	781,9±515,3	0,054
Trombosit (10 ⁹ /L)	173032±81840,9	134761,9±85721,6	0,053
Hemoglobin (g/dL)	11,8±2,3	10,2±2	0,003
Ferritin (ug/L)	722,1±679,5	1023±553	0,011
Prokalsitonin (ug/L)	3,7±12,2	13,7±20,9	0,000
AKŞ [#] (mg/dL)	223,1±111,8	222,8±107,5	0,962
HbA1c (%)	6,5±2,8	5,6±2,1	0,234
Total Bilirubin (mg/dL)	1±1,5	4,3±8,1	0,012
*SD: Standart deviasyon, **BUN: Kan üre azotu, ***LDH: Laktat dehidrogenaz, ^a CRP: C-reaktif protein ^{aa} AST: Aspartat transaminaz, ^{aaa} ALT: Alanin transaminaz, [#] AKŞ: Açlık kan şekeri, ^{###} MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu, ^{####} PII: Pulmoner inflamasyon indeksi			

4.12 Mortal Seyreden ve Taburcu Olan Hastaların Klinik Özellikleri

Mortal seyreden ve taburcu olan hastaların klinik özellikleri Tablo-17’de gösterilmiştir. Mortal seyreden hasta grubunda konjestif kalp yetmezliği, ciddi hastalık ve anemi varlığı taburcu olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p<0,05$).

Yine mortal seyreden hasta grubunda yoğun bakım yatış gerekliliği ve MODS varlığı taburcu olan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p=0,000$).

Tablo-17. Mortal seyreden ve taburcu olan hastaların klinik özellikleri

	Taburcu olan hasta grubu (n=123), n (%)	Mortal seyreden hasta grubu (n=21), n (%)	Toplam (n=146), n (%)	p değeri
Cinsiyet (kadın)	56 (45,5)	8 (38,1)	64 (43,8)	0,737
Komorbidite	104 (84,6)	18 (85,7)	122 (83,6)	1,000
Hipertansiyon	75 (61)	14 (66,7)	89 (61)	0,736
Diyabetes mellitus	57 (46,3)	7 (33,3)	64 (43,8)	0,418
Kronik böbrek yetmezliği	21 (17,1)	7 (33,3)	28 (19,2)	0,129
Koroner arter hastalığı	35 (28,5)	10 (47,6)	45 (30,8)	0,072
Konjestif kalp yetmezliği	28 (22,8)	9 (42,9)	37 (25,3)	0,046
Ciddi hastalık	46 (37,4)	17 (81)	63 (43,2)	0,000
Anemi	71 (57,7)	19 (90,5)	90 (61,6)	0,007
Akut akciğer hasarı	72 (58,5)	18 (85,7)	90 (61,6)	0,171
Yoğun bakım yatışı	17 (13,8)	19 (90,5)	36 (24,7)	0,000
Çoklu organ yetmezliği sendromu	45 (36,6)	20 (95,2)	65 (44,5)	0,000

4.13 Glasgow Koma Skalası Sınıflamasına Göre Hasta Gruplarının Özellikleri ve Karşılaştırmalarına Yönelik Bulgular

Hastalar GKS skorlarına göre karşılaştırılmış olup sonuçlar Tablo-18’de gösterilmiştir.

Orta düzeyde bilinç bozukluğu olan hasta grubunda diğer gruplara göre yaş, yatış süresi, D-Dimer, BUN/Kreatinin oranı, CRP, lökosit, nötrofil ve total bilirubin düzeyi diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekken lenfosit oranı ve sayısı daha düşüktü ($p<0,05$).

Hafif bilinç bozukluğu olan hasta grubunda CK-MB ve troponin değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p<0,05$).

Ciddi bilinç bozukluğu olan hasta grubunda kreatinin, LDH, AST, ferritin ve prokalsitonin değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekken albümin ve hemoglobin daha düşüktü ($p<0,05$).

S/F oranı ciddi bilinç bozukluğu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük ($p=0,004$), ROX indeksi orta düzeyde bilinç bozukluğu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü ($p=0,003$). P/F oranında istatistiksel olarak anlamlı sonuç oluşmadı ($p=0,229$).

MODS skoru ciddi bilinç bozukluğu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti ($p=0,000$). PII skorunda istatistiksel olarak anlamlı sonuç oluşmadı ($p=0,675$).

Tablo-18. Glasgow koma skalası sınıflamasına göre hasta gruplarının özellikleri ve karşılaştırmaları

	Ciddi bilinç bozukluğu olan hasta grubu (n= 25) Ortalama±SD*	Orta düzeyde bilinç bozukluğu olan hasta grubu (n= 9) Ortalama±SD*	Hafif bilinç bozukluğu olan hasta grubu (n= 24) Ortalama±SD	Bilinci normal olan hasta grubu (n= 88)* Ortalama±SD	p değeri
Yaş (yıl)	67,2±14,3	74,7±12,3	71,5±13,9	63,7±13,2	0,018
Yatış süresi (gün)	19,8±11,8	23,6±16	18,4±9,8	12,6±6,9	0,001
SpO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	249,7±120,3	252,9±69,7	277,6±99,1	334,2±102,9	0,004
ROX indeksi (mm/Hg)	12±5,3	11,5±3,6	13±5	15,9±5,4	0,003
PO ₂ /FiO ₂ (mm/Hg)	218,3±123,3	209,7±679	248,1±126,9	262,4±120	0,229
MODS ^{##} Skoru	8,8±3,1	5,9±2,4	4,3±2	2±1,7	0,000
PII ^{###} Skoru (%)	26,8±26,8	21,9±25,7	30,9±23	27,4±21,2	0,675
Fibrinojen (mg/dL)	352,4±192,5	344,8±158,8	351±139,4	372,6±138,9	0,919

D-Dimer (ug/L)	5265,8±7387,5	11595±16994,1	4087,3±5533,7	2009,4±4343,4	0,000
CK-MB (ug/L)	1,8±2	1,5±1,2	4,3±14,2	1,1±3,4	0,002
Troponin (ng/L)	0,4±0,9	0,1±0,2	1,1±4,5	0,3±1,8	0,000
Albumin (g/L)	2,5±0,6	2,5±0,5	2,8±0,5	3,3±0,5	0,000
BUN ^{**} /Kreatinin (mg/dL)	34±15,1	41,6±13,5	34,3±13,2	24,6±8,3	0,000
Kreatinin (mg/dL)	3,2±3,4	1,4±0,6	1,8±1,1	1,6±2,1	0,002
Klor (mmol/L)	105,5±9,1	111,9±11,4	103,4±6	101,7±6,2	0,061
Potasyum (mmol/L)	5±0,8	5±0,9	4,6±0,5	4,8±0,5	0,163
LDH ^{***} (U/L)	564,8±408,7	364,7±138	427,7±247,1	329,7±282,6	0,000
CRP ^a (mg/L)	16,7±6,9	16,9±5,6	14±7,7	10,8±7,5	0,001
AST ^{aa} (U/L)	112,5±174,7	84,2±65,5	97,9±179,1	59,1±71,3	0,008
ALT ^{aaa} (U/L)	147,6±425,9	62,6±45,4	106,5±225,5	68,5±80,2	0,992
Lökosit (10 ⁶ /L)	12899,6±7519,4	15250±5707,7	12085±7179,2	9359,2±5042,1	0,002
Nötrofil (10 ⁶ /L)	10527,2±4584,3	13260±5401,6	10362,5±6677,1	7439,4±4438,5	0,000
Lenfosit (%)	8,7±14	6,7±4,4	9,5±5,4	14±9,4	0,000
Lenfosit (10 ⁶ /L)	1812,8±5699,3	812,2±321	920±450,9	1189,7±1193,7	0,005
Trombosit (10 ⁶ /L)	135720±86562,8	159888,9±97054,7	158541,7±85642,3	179795,5±78707,4	0,070
Hemoglobin (g/dL)	10,2±2,2	11,5±2	11,1±2,4	12,1±2,3	0,003
Ferritin (ug/L)	1179,1±594,5	726±584,5	793,5±537,6	645,8±688,3	0,001
Prokalsitonin (ug/L)	9,7±18,3	8,9±16,1	3,4±7,7	3,9±13,9	0,000
AKŞ [#] (mg/dL)	217,6±96,3	365,1±229,6	209,4±82,4	213,7±95	0,284
HbA1c (%)	5,8±1,9	7,3±4,1	6,5±1,7	6,4±3	0,518
Total Bilirubin (mg/dL)	2,9±6,2	3,6±7,8	1,6±2,8	0,9±0,9	0,012
⁺ GKS: Glasgow koma skalası, [*] SD: Standart deviyasyon, ^{**} BUN: Kan üre azotu, ^{***} LDH: Laktat dehidrogenaz, ^a CRP: C-reaktif protein ^{aa} AST: Aspartat transaminaz, ^{aaa} ALT: Alanin transaminaz, [#] AKŞ: Açlık kan şekeri, ^{##} MODS: Çoklu organ yetmezliği sendromu, ^{###} PII: Pulmoner inflamasyon indeksi					

4.14 Korelasyon Analizi

Çalışmamıza aldığımız hastaların parametreleri ile yapılan korelasyon analizi Tablo-19'da gösterilmiştir.

S/F oranı lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, ROX indeksi, P/F oranı ve GKS'ye göre hasta grupları ile pozitif korelasyon gösterirken, yatış süresi, hastalık şiddeti, D-Dimer, BUN/kreatinin, LDH, CRP, yoğun bakım gerekliliği, MODS skoru, MODS gelişmesi ve PII skoru ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0,05$).

ROX indeksi lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, S/F oranı, P/F oranı ve GKS'ye göre hasta grupları ile pozitif korelasyon gösterirken, yatış süresi, hastalık şiddeti, D-Dimer, BUN/kreatinin, LDH, CRP, ferritin, yoğun bakım gerekliliği, MODS skoru, MODS gelişmesi, PII skoru ve eksitus ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0,05$).

P/F oranı lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, S/F oranı, ROX indeksi ve GKS'ye göre hasta grupları ile pozitif korelasyon gösterirken, yatış süresi, hastalık şiddeti, D-Dimer, LDH, CRP, yoğun bakım gerekliliği, MODS skoru ve PII skoru ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0,05$).

MODS skoru yatış süresi, yaş, komorbidite varlığı, KBY, hastalık şiddeti, D-Dimer, BUN/kreatinin, kreatinin, LDH, CRP, ferritin, yoğun bakım yatışı gerekliliği, eksitus ve MODS gelişimiyle pozitif korelasyon gösterirken, albumin, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, hemoglobin, S/F oranı, P/F oranı, ROX indeksi ve GKS'ye göre hasta grupları negatif korelasyon göstermiştir ($p<0,05$). PII skoruyla anlamlı korelasyon göstermemiştir ($p=0,906$).

MODS ise yatış süresi, yaş, KBY, hastalık şiddeti, D-Dimer, BUN/kreatinin, kreatinin, LDH, CRP, ferritin, yoğun bakım yatışı gerekliliği, eksitus ve MODS skoruyla pozitif korelasyon gösterirken, albumin, lenfosit sayısı, lenfosit yüzdesi, hemoglobin, S/F oranı, ROX indeksi ve GKS'ye göre hasta gruplarıyla negatif korelasyon göstermiştir ($p<0,05$). Ancak MODS gelişimi, PII skoruyla anlamlı korelasyon göstermemiştir ($p=0,226$).

PII skoru ise hastalık şiddeti, LDH, CRP ve hemoglobin ile pozitif korelasyon gösterirken, komorbidite varlığı, kronik böbrek yetmezliği, kreatinin, S/F oranı, P/F oranı ve ROX indeksiyle negatif korelasyon göstermiştir. Çoklu MODS gelişmesiyle anlamlı korelasyon göstermemiştir ($p=0,226$).

Tablo-19. Korelasyon analizi sonuçları.

		S/F	ROX indeks	P/F	MODS skoru	PII skoru (%)	Çoklu organ yetmezlik sendromu gelişimi
Yatis süresi (gün)	r değeri	-,218*	-,230*	-,181*	,414**	,049	,380**
	p değeri	0,016	0,011	0,046	0,000	0,556	0,000
Yaş (yıl)	r değeri	-,022	-,016	-,007	,238**	-,130	,225**
	p değeri	0,810	0,860	0,935	0,004	0,118	0,006
Cinsiyet (kadın)	r değeri	,104	,113	,134	-,089	,008	-,069
	p değeri	0,255	0,215	0,140	0,287	0,920	0,406
Kororbidite	r değeri	-,047	-,009	,002	,229**	-,169*	,137
	p değeri	0,604	0,918	0,979	0,006	0,041	0,099
KBY	r değeri	-,002	-,014	-,002	,294**	-,272**	,229**
	p değeri	0,980	0,879	0,983	0,000	0,001	0,005
Hastalık şiddeti	r değeri	-,503**	-,467**	-,467**	,503**	,239**	,360**
	p değeri	0,000	0,000	0,000	0,000	0,004	0,000
D-Dimer (ug/L)	r değeri	-,250**	-,287**	-,154	,444**	,033	,367**
	p değeri	0,006	0,001	0,090	0,000	0,688	0,000
Albumin (g/L)	r değeri	,135	,150	,034	-,496**	,067	-,437**
	p değeri	0,143	0,102	0,709	0,000	0,425	0,000
BUN/ kreatinin (mg/dL)	r değeri	-,213*	-,238**	-,121	,345**	,099	,328**
	p değeri	0,019	0,008	0,186	0,000	0,232	0,000
Kreatinin (mg/dL)	r değeri	,079	,094	,122	,476**	-,263**	,379**
	p değeri	0,388	0,303	0,182	0,000	0,001	0,000
LDH (U/L)	r değeri	-,521**	-,523**	-,455**	,494**	,290**	,422**
	p değeri	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000
CRP (mg/L)	r değeri	-,270**	-,302**	-,224	,366**	,167	,261**
	p değeri	0,003	0,001	0,013	0,000	0,044	0,001
Lenfosit (%)	r değeri	,267**	,265**	,281**	-,515**	-,080	-,336**
	p değeri	0,003	0,003	0,002	0,000	0,336	0,000
Lenfosit (10 ⁶ /L)	r değeri	,269**	,286**	,323**	-,386**	-,042	-,235**
	p değeri	0,003	0,001	0,000	0,000	0,613	0,004
Hemogloblin (10 ⁶ /L)	r değeri	-,146	-,107	-,167	-,271**	,224**	-,275**
	p değeri	0,109	0,242	0,065	0,001	0,007	0,001
Ferritin (ug/L)	r değeri	-,178	-,213*	-,114	,427**	,086	,401**
	p değeri	0,052	0,020	0,214	0,000	0,304	0,000
S/F (mm/Hg)	r değeri	1,000	,969**	,887**	-,503**	-,319**	-,278**
	p değeri	1,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002
ROX indeks (mm/Hg)	r değeri	,969**	1,000	,847**	-,491**	-,306**	-,282**
	p değeri	0,000	1,000	0,000	0,000	0,001	0,002
P/F (mm/Hg)	r değeri	,887**	,847**	1,000	-,469**	-,362**	-,176
	p değeri	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0,052
Glasgow koma skalası	r değeri	,329**	,338**	,186*	-,733**	,030	-,778**
	p değeri	0,000	0,000	0,041	0,000	0,719	0,000
Yoğun bakım	r değeri	-,260**	-,271**	-,218*	,593**	-,020	,511**
	p değeri	0,004	0,003	0,016	0,000	0,810	0,000
Eksitus ile sonlanım	r değeri	-,146	-,185*	-,147	,512**	-,073	,418**
	p değeri	0,108	0,041	0,105	0,000	0,384	0,000
MODS Skoru	r değeri	-,503**	-,491**	-,469**	1,000	-,010	,773**
	p değeri	0,000	0,000	0,000	1,000	0,906	0,000
PII Skoru (%)	r değeri	-,319**	-,306**	-,362**	-,010	1,000	-,101
	p değeri	0,000	0,001	0,000	0,906	1,000	0,226
Çoklu organ yetmezliği sendromu gelişmesi	r değeri	-,278**	-,282**	-,176	,773**	-,101	1,000
	p değeri	0,002	0,002	0,052	0,000	0,226	1,000

5. TARTIŞMA

COVID-19'lu hastalarda akciğer lezyonlarının dağılımı ve boyutunu ölçmek için PII skoru kullanılmıştır ve PII skorunun ciddi hastalığı olanlarda, hafif hastalığı olanlara kıyasla daha yüksek olduğunu bulunmuştur. Pulmoner inflamasyonun derecesi ile ana klinik semptomlar ve laboratuvar sonuçları arasında önemli korelasyonlar vardır. Wu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada PII değerinin, lenfosit sayısı, monosit sayısı, CRP, prokalsitonin, hastalığın başlangıcından itibaren geçen gün sayısı ve vücut ısı (sürekli değişken) değerleriyle önemli ölçüde korele olduğu gösterilmiştir (124). Aynı çalışmada, toraks BT'nin hastalığın şiddetini değerlendirmede kullanılabileceği ve toraks BT'nin, ortaya çıkan bu küresel sağlık acil durumunun teşhis ve değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir (124). Bu çalışmada da PII skoru ile LDH, CRP ve hemoglobin değerleri arasında pozitif korelasyon; komorbidite varlığı, kronik böbrek yetmezliği, kreatinin S/F oranı, P/F oranı ve ROX indeksiyle negatif korelasyon bulunduğu görülmektedir. Bu klinik özelliklere ve laboratuvar değerlerine bakılarak toraks BT tutulum derecesi hakkında tahmin yürütülebileceği düşünülmektedir. Ancak her ne kadar çalışmamızda PII skoru hastalık şiddeti ile artış göstermekteyse ve de bazı laboratuvar değerleriyle korele çıkmışsa da PII skorunun MODS gelişimi, mortalite ve yoğun bakım yatışı gerekliliği ile korele çıkmaması nedeniyle bu durumların gelişmesini öngördürmede yetersiz kaldığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda akut hipoksik solunum yetmezliğinin P/F ve S/F oranları ile değerlendirilebildiği gösterilmiştir. AECC tarafından belirlenen P/F oranlarıyla ALI ve ARDS gelişimi tanımlanmıştır (13). Diğer başka çalışmalarda P/F oranı gibi S/F oranının da ALI ve ARDS kriterleri açısından korelasyonu bulunduğunu gösterilmiştir (128–131). ALI ve ARDS yüksek morbiditeye ve mortaliteye sahip yıkıcı sendromlardır (126,127). Yapılan başka bir çalışmada ise ROX indeksinin COVID-19 hastalarında entübasyonun bağımsız öngördürücü faktörlerinden biri olduğu bildirilmiştir (138). Bizim çalışmamızda da S/F, P/F ve ROX indeksi yoğun bakım yatışı gereken hasta grubunda, yoğun bakım yatışı gerekmeyen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük

olduğu görülmektedir. Çalışmamızda S/F oranı ve ROX indeksi; lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesiyle pozitif korelasyon gösterirken, LDH, CRP, yatış süresi, hastalık şiddeti, yoğun bakım gerekliliği, MODS gelişmesi ve mortalite ile negatif korelasyon göstermektedir. Yine P/F oranı da yatış süresi, hastalık şiddeti ve yoğun bakım gerekliliği ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu da bize kan gazı analizleri ve hastaların klinik özellikleri ile elde edilen bu solunum parametrelerinin COVID-19'a bağlı yoğun bakıma gidişatı öngördürmede kullanılabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda aynı zamanda S/F ve ROX indeksinin COVID-19 hastalarında MODS ve mortalite gelişimini öngördürücü etkisi de görülmektedir.

COVID-19 hastalığına bağlı mortal seyreden hastalarda lenfosit sayısı, lenfosit oranı, albümin daha düşük görülmekle birlikte lökosit, nötrofil, CRP, D-Dimer, LDH, prokalsitonin, troponin daha yüksek saptanmaktadır (108). Bu çalışmanın sonuçları literatürü destekler nitelikte olup mortal seyreden hasta grubunda taburcu olan hasta grubuna göre D-Dimer, kreatinin, LDH, lökosit, nötrofil, ferritin, prokalsitonin ve total bilirubin değerleri daha yüksek iken albumin, lenfosit oranı ve hemoglobin değerleri daha düşüktü. Literatürden farklı olarak troponin seviyesi taburcu olan hasta grubunda daha yüksek izlendi. Bu farklılık; çalışma içeriğimizde hastalarda görülen miyokardit, akut koroner sendrom ve diğer kardiyak komplikasyonların kaydedilmemesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Yine çalışmamızda ROX indeksi taburcu olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. MODS skoru ise mortal seyreden grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksekti. Hastada MODS gelişmesi ise hastalığın mortal seyretmesiyle korele bulundu. Yapılan çalışmalar da bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler nitelikteydi. Yapılan bir çalışmada MODS skorunun ve hastada MODS gelişmesinin YBÜ yatışı sırasında prognostik bir gösterge olarak kullanıldığını hem YBÜ takipleri sırasında hem de servis takipleri sırasında mortalite oranları ile dereceli bir şekilde korele olduğu gösterildi (9,143).

Çalışmada hastaların %43,8'i (64) kadın, %56,2'si (82) erkek olup iki cins oranları benzerdi. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması $66,2 \pm 13,8$, komorbidite ve mortalite oranları ise sırasıyla %83,6 ve %14,4 bulundu. Yapılan önceki çalışmalarda COVID-19 hastalığı için başlıca risk faktörleri yaş ve komorbid hastalıklar olarak tanımlanmıştır (144). Bu da yüksek mortalite oranını açıklamaktadır.

Bu çalışmada hastaların %83,6'sında en az 1 komorbidite vardır. Bu oran daha önce yapılan çalışmalardan yüksektir. Örneğin Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hastaların %64'ünün komorbid hastalıkları olduğu bulunmuştur (60). Bu çalışmadaki hastaların %61'inin HT'u varken yine Wang'ın yaptığı çalışmada hastaların %31'inde HT bildirilmiştir. Daha düşük komorbiditesi olan çalışmada ölüm oranı %4 olarak saptanmıştır (60). Bu çalışmadaysa komorbiditenin COVID-19 için mortalite riskini arttırdığı bilgisi doğrular şekilde hem komorbidite varlığı hem de mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır (57).

Bu çalışmada ise hastaların %83,6 (122)'sında en az bir komorbidite vardı. En sık görülen komorbidite HT (%61) olup bunu DM (%43,8), KAH (%30,8), KKY (%25,3) ve KBY (%19,2) izlemiştir. Komorbidite oranının yüksek olması, çalışılan hasta popülasyonunun yaşlı olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Çünkü büyük ölçekli çalışmalarda bu oran daha düşük bulunmaktadır. Örneğin Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezlerinin 1.320.488 hasta verisi ile yaptığı çalışmada hastaların hastaların %22'sine komorbid hastalıkların eşlik ettiği ve %5'inin öldüğü gözlenmiştir. Eşlik eden komorbid hastalıklardan en sık bildirilenlerin KVH (%32), DM (%30) ve kronik akciğer hastalığı (%18) olduğu gözlenmiştir (61).

Komorbidite varlığı cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında çalışmamızda cinsiyetler arası komorbidite oranında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,257$). Yapılan bir çalışmada da bizim çalışmamızı destekleyici olarak cinsiyetler arası yaş ve komorbidite açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Ayrıca bu çalışmada hastalık şiddeti, mortalite ve yoğun bakım yatış gerekliliği erkek hastalarda daha yüksek bulunmuştur (145). Bu çalışmada ise hastalık şiddeti, mortalite, MODS gelişimi ve yoğun bakım gereklilik oranı erkek hastalarda daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Her iki çalışmada erkek hastalarda CRP, ferritin, prokalsitonin daha yüksek bulunmuştur (145). Bu sonuçlar, erkeklerde izlenen daha yüksek mortalite oranı ve hastalık ciddiyetinin, yaş ve komorbidite varlığına bağlı olmadığını, muhtemelen erkek hastalarda hastalık şiddetine yüksek bir inflamatuvar yanıtın neden olduğunu düşündürmektedir.

COVID-19 hastalarında komorbidite varlığı; hastalık şiddeti, yoğun bakım yatış gerekliliği, MODS gelişimi ve mortalite oranını artırabilir (146). Bu çalışmada

ise, ciddi ve hafif hastalığı olan hasta grupları karşılaştırıldığında kötü klinik gidişat üzerinde komorbid hastalık varlığının anlamlı olmadığı görülmüştür. Bu sonuç, hastaların yaşlı ve komorbid hasta yoğunluğunun fazla olmasına bağlı olabilir. Çalışmada sadece yatan hastalar değerlendirilmiştir. Öte yandan pandeminin başlarında yatış endikasyonu olmamasına rağmen komorbidite varlığı nedeniyle yatışı yapılan hastalar vardı. Bu da hafif hasta grubunda heterojeniteye yol açmakta ve mevcut sonucu etkileyebilmektedir.

Yapılan çalışmalar, YBÜ'ne yatışı yapılan hastalarda yatış yapılmayan gruba göre düşük lenfosit sayısı, yüksek lökosit, D-dimer, prokalsitonin, LDH ve kreatinin değerleri bulmuştur (60). Bu çalışmada, YBÜ'ne yatış gereksinimi olan hasta grubunda laboratuvar değerleri COVID-19 için literatürde belirtilen kötü prognostik risk faktörlerine uygun olarak diğer gruba oranla anlamlı olarak daha farklıydı.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için sınırlıdır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı, laboratuvar testleri ve BT taramalarının aynı gün içerisinde yapılmamış olmasıdır, bu durumun PII skoru ve laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyonu etkileyebileceği düşünülmektedir. Yine diğer bir kısıtlılık da servis takipleri sırasında çalışmamıza konu olan hastalarımıza santral kateterizasyon işlemi yapılmamış olması nedeniyle MODS skoru hesaplarırken kardiyovasküler sistemin optimal değerlendirilememesidir. Çalışmamızda kardiyovasküler sistemden puan alınamaması sonucu en yüksek MODS skoru 20 puan üzerinden değerlendirilmiştir. Her ne kadar eksik puanlandırma üzerinden değerlendirilmiş olsa da diğer sistemlerin değerlendirilmeye katılması sonucu çalışmamızda MODS skoru yatış süresiyle, komorbidite varlığıyla, hastalık şiddetiyle, yoğun bakım gerekliliğiyle ve mortaliteyle pozitif korele sonuçlanmıştır. Dolayısıyla santral kateterizasyon işlemi yapılamayan hastalarda kardiyovasküler sistemin puanlamaya katılamadığı durumlarda bile diğer parametreler ile hastanın klinik gidişi hakkında fikir sahibi olunabileceği de çalışmamızın sonuçlarından biri olmuştur.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda S/F oranı ve ROX indeksinin MODS gelişmesiyle negatif korele olduğu görülmektedir. Hastanın bu değerleri ne kadar düşükse çoklu organ

yetmezliği gelişiminin o kadar fazla olduğu bize göstermektedir; bu da COVID'e bağlı gelişen kötü klinik gidişat hakkında bize ipuçları verebilmektedir. P/F oranının ise MODS gelişmesiyle arasında anlamlı korelasyon görülememekteyken hastalık şiddeti ve yoğun bakım gerekliliği arasında negatif korele olduğu görülmektedir. Bu da bize yine klinik olarak kötü gidişatın habercisi olabilmektedir.

S/F, P/F ve ROX indeksi yoğun bakım yatışı gereken hasta grubunda, yoğun bakım yatışı gerekmeyen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu görülmektedir. Bu da bize kan gazı analizleri ve hastaların klinik özellikleri ile elde edilen bu solunum parametrelerinin COVID-19'a bağlı yoğun bakıma gidişatı öngördürmede kullanılabileceğini göstermektedir.

Hastanın S/F oranı, P/F oranı ve ROX indeksi ile PII skoru arasında da negatif korelasyon görülmektedir. Bu solunum parametrelerinin ne kadar düşük olursa PII skorunun o kadar yüksek olması anlamına gelmektedir; böylelikle hastaya çekilen toraks BT görüntüsü yorumlanması ile hastanın kan gazı ve klinik özelliklerinden elde edilen bu solunum parametreleri hakkında yorum yapılabilmesini mümkün kılmaktadır.

MODS gelişen hastalarda akut akciğer hasarı, yoğun bakım yatış gerekliliği, ciddi hastalık ve mortalite; MODS gelişmeyen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla görüldü. Bu sonuç bize COVID-19 hastalığına bağlı gelişen MODS'un kötü klinik gidişat ve mortalite ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışma sonuçları göre PII skorunun MODS gelişimi, mortalite ve yoğun bakım yatış gerekliliğini öngördürmede yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Ancak PII skoru hastalık şiddeti ile artış göstermekte, klinisyene hastalığın klinik gidişatı hakkında fikir verebilmektedir.

PII skoru ile LDH, CRP ve hemoglobin değerleri arasında pozitif korelasyon; komorbidite varlığı, kronik böbrek yetmezliği, kreatinin ile negatif korelasyon bulunduğu görülmektedir. Bu klinik özelliklere, laboratuvar değerlerine bakılarak toraks BT tutulum derecesi hakkında tahmin yürütülebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(January):497–506.
2. Chand S, Kapoor S, Orsi D, Fazzari MJ, Tanner TG, Umeh GC, et al. COVID-19-Associated Critical Illness—Report of the First 300 Patients Admitted to Intensive Care Units at a New York City Medical Center. *J Intensive Care Med*. 2020;35(10):963–70.
3. Yilmaz PD, Kadiyoran C, Bakdik S, Poyraz N, Vatansev H. Early computed tomography findings of novel coronavirus disease 2019 (Covid-19) pneumonia. *Arch Clin Infect Dis*. 2020;15(5):1–7.
4. Lee EYP, Ng MY, Khong PL. COVID-19 pneumonia: what has CT taught us? *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(4):384–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30134-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30134-1)
5. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–43.
6. Peng S, Chen J, Zhang W, Zhang B, Liu Z, Liu L, et al. The role of chest CT quantitative pulmonary inflammatory index in the evaluation of the course and treatment outcome of COVID-19 pneumonia. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87430-5>
7. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012;307(23):2526–33.
8. Ferrer S, Sancho J, Bocigas I, Bures E, Mora H. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information . 2020;(January).
9. Cook R, Cook D, Tilley J, Lee KA, Marshall J. Multiple organ dysfunction: Baseline and serial component scores. *Crit Care Med*. 2001;29(11):2046–50.
10. Nguyen TL. A Framework for Five Big V’s of Big Data and Organizational Culture in Firms. *Proc - 2018 IEEE Int Conf Big Data, Big Data* 2018. 2019;(January):5411–3.
11. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical Course and outcomes of critically ill patients with COVID19 in Wuhan China. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–81.
12. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1135–43.
13. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Definitions , Mechanisms , Relevant Outcomes , and Clinical Trial Coordination. *Crit Care Med*. 1994;149:818–24.
14. Wang Y, Zhang L, Xi X, Zhou JX. The Association Between Etiologies and Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter

- Observational Cohort Study. *Front Med*. 2021;8(October):1–9.
15. Li X, Wang W, Zhao X, Zai J, Zhao Q, Li Y, et al. Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(5):501–11.
 16. WHO Dashboard. Index @ Covid19.Who.Int [Internet]. <https://Covid19.Who.Int/>. 2020. p. 1. Available from: <https://covid19.who.int/>
 17. Who W. Clinical guidance of severe SARS when Covid19 disease is suspectef. *Who*. 2020;2019(December 2019):1–19.
 18. Strunk JL, Temesgen H, Andersen H, Packalen P. *In Pr es s In es*. 2014;80(2):1–8.
 19. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Kwok YY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):660–94.
 20. Yixuan J. Hou et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-. *Ann Oncol*. 2020;(January):19–20.
 21. Oleribe OO, Salako BL, Ka MM, Akpalu A, McConnochie M, Foster M, et al. Ebola virus disease epidemic in West Africa: Lessons learned and issues arising from West African countries. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2015;15(1):54–7.
 22. Agumadu VC, Ramphul K. Zika Virus: A Review of Literature. *Cureus*. 2018;10(7):1–5.
 23. Kemenkes RI. Novel Coronavirus. *Situat Rep – 205*. 2020;205(6):1–19.
 24. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–44.
 25. Eurosurveillance Editorial Team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill*. 2020;25(5):2019–20.
 26. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157–60.
 27. Katan R, Shiffman R. About the Authors. *Build Together*. 2018;26(7):301–301.
 28. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
 29. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490–502.
 30. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325–8.
 31. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.
 32. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et

- al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;2020(January):19–21.
33. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
34. Pevzner. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
35. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *bioRxiv*. 2020;(January).
36. Khan I, Ahmed Z, Sarwar A, Jamil A, Anwer F. The Potential Vaccine Component for COVID-19: A Comprehensive Review of Global Vaccine Development Efforts. *Cureus*. 2020;12(6):6–13.
37. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021;23(1).
38. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ*. 2020;368(January):1–7.
39. Nanshan Chen 1 , Min Zhou 2 , Xuan Dong 1 , Jieming Qu 2 , Fengyun Gong 3 , Yang Han 4 , Yang Qiu 5 , Jingli Wang 3 , Ying Liu 6 , Yuan Wei 1 , Jia'an Xia 1 , Ting Yu 1 , Xinxin Zhang 7 LZ. IKKE BRUG Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A DescriptNanshan Chen 1 , Min Zhou 2 , Xuan Dong 1 , Jieming Qu 2 , Fengyun Gong 3 , Yang Han 4 , Yang Qiu 5 , Jingli Wang 3 , Ying Li. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
40. Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):916–23.
41. Asia S. C o r r e s p o n d e n c e Detection of Structural Rearrangements in Embryos. *N Engl J Med*. 2020;2018–21.
42. Anandh U. SARS CoV-2 infection in children. *J Ren Nutr Metab*. 2020;6(1):12.
43. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;383(9):885–6.
44. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Asymptomatic cases with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;92(9):1401–3.
45. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of sars-cov-2: A review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69–79.
46. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1843–4.
47. Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg*

- Microbes Infect. 2020;9(1):469–73.
48. Remaeus K, Savchenko J, Brismar Wendel S, Brusell Gidlöf S, Graner S, Jones E, et al. Characteristics and short-term obstetric outcomes in a case series of 67 women test-positive for SARS-CoV-2 in Stockholm, Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(12):1626–31.
 49. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–207.
 50. Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, Pryce R, Williamson BN, Anzick SL, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell* [Internet]. 2020;183(7):1901-1912.e9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049>
 51. John C. Smulian Sonja A. Rasmussen MD MS. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-. *Ann Oncol.* 2020;(January):19–21.
 52. Pengaruh PMA, PMDN, TK dan I. No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析Title. 2020;2507(February):1–9.
 53. Furukawa NW, Furukawa NW, Brooks JT, Sobel J. Evidence Supporting Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 while Presymptomatic or Asymptomatic. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):E1–6.
 54. Eridani S. m er ci al us e on om m er ci al us e Genetic factors. 2011;3(2):371–80.
 55. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27(2):1–6.
 56. Goldstein E, Lipsitch M, Cevik M. On the effect of age on the transmission of SARS-CoV-2 in households, schools, and the community. *J Infect Dis.* 2021;223(3):362–9.
 57. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19 : evidence from meta-analysis. 2020;12(7):6049–57.
 58. Jennifer M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020;2019.
 59. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11 November):1–30.
 60. 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.
 61. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759–65.
 62. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated

- with In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):1–14.
63. Kim H. Outbreak of novel coronavirus (COVID-19): What is the role of radiologists? *Eur Radiol*. 2020;30(6):3266–7.
 64. Carter LJ, Garner L V., Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci*. 2020;6(5):591–605.
 65. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020;14(4):3822–35.
 66. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;92(6):589–94.
 67. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley CM, et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Nat Med* 26, 861–868 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0877-5> Title. *Nat Med*. 2020;26:861–8.
 68. VanGuilder HD, Vrana KE, Freeman WM. Twenty-five years of quantitative PCR for gene expression analysis. *Biotechniques*. 2008;44(5):619–26.
 69. Park GS, Ku K, Baek SH, Kim SJ, Kim S Il, Kim BT, et al. Development of Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Assays Targeting Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2020;22(6):729–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.03.006>
 70. Seo G, Lee G, Kim MJ, Baek SH, Choi M, Ku KB, et al. Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor-Based Biosensor. *ACS Nano*. 2020;14(4):5135–42.
 71. Wang J, Cai K, Zhang R, He X, Shen X, Liu J, et al. Novel One-Step Single-Tube Nested Quantitative Real-Time PCR Assay for Highly Sensitive Detection of SARS-CoV-2. *Anal Chem*. 2020;92(13):9399–404.
 72. Nuccetelli M, Pieri M, Grelli S, Ciotti M, Miano R, Andreoni M, et al. SARS-CoV-2 infection serology: a useful tool to overcome lockdown? *Cell Death Discov* [Internet]. 2020;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41420-020-0275-2>
 73. Bryant JE, Azman AS, Ferrari MJ, Arnold BF, Boni MF, Boum Y, et al. Serology for SARS-CoV-2: Apprehensions, opportunities, and the path forward. *Sci Immunol*. 2020;5(47):1–5.
 74. Cassette T, Diluent S. Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test. 1988;
 75. Pan D, Pramanik M, Senpan A, Allen JS, Zhang H, Wickline SA, et al. Molecular photoacoustic imaging of angiogenesis with integrin-targeted gold nanobeacons. *FASEB J*. 2011;25(3):875–82.
 76. Fraire JC, Pérez LA, Coronado EA. Rational design of plasmonic nanostructures for biomolecular detection: Interplay between theory and experiments. *ACS Nano*. 2012;6(4):3441–52.
 77. Huang C, Wen T, Shi FJ, Zeng XY, Jiao YJ. Rapid Detection of IgM Antibodies against the SARS-CoV-2 Virus via Colloidal Gold Nanoparticle-

- Based Lateral-Flow Assay. *ACS Omega*. 2020;5(21):12550–6.
78. Moitra P, Alafeef M, Alafeef M, Alafeef M, Dighe K, Frieman MB, et al. Selective Naked-Eye Detection of SARS-CoV-2 Mediated by N Gene Targeted Antisense Oligonucleotide Capped Plasmonic Nanoparticles. *ACS Nano*. 2020;14(6):7617–27.
 79. 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.
 80. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology* [Internet]. 2020;200370. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32053470>
 81. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological society of North America expert consensus document on reporting chest CT findings related to COVID-19: Endorsed by the society of thoracic radiology, the American college of radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2).
 82. 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.
 83. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(5):509–17.
 84. Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, et al. Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2017;64(11):1486–93.
 85. 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;191(April):145–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
 86. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003–8.
 87. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, Van Der Wal AC, Aubry MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: A multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3827–35.
 88. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol* [Internet]. 2021;50:107300. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107300>
 89. Tomasoni D, Inciardi RM, Lombardi CM, Tedino C, Agostoni P, Ameri P, et al. Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for COVID-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2238–47.
 90. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-

- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
91. Stöbe S, Richter S, Seige M, Stehr S, Laufs U, Hagendorff A. Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2020;109(12):1549–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01727-5>
 92. Baycan OF, Barman HA, Atici A, Tatlisu A, Bolen F, Ergen P, et al. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2021;37(1):135–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01968-5>
 93. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
 94. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(5):1020–2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05907-4>
 95. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2221–30.
 96. Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libri I, Giunta M, Agosti C, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology*. 2020;95(7):e910–20.
 97. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(12):1233–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5)
 98. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlößer HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1).
 99. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C. in Severe Pulmonary Syndrome Patients of a New Coronavirus. *bioRxiv Prepr* [Internet]. 2020;(February). Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>
 100. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(6):842–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>
 101. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(5 May):1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>
 102. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10228):e52.

103. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2020;80(6):441–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1768587>
104. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, Chopra N. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
105. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(5):846–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
106. Yang A, Liu J, Tao W, Li H. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
107. Wu C. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Vol. 2019. 2020.
108. Zhou F. Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *J Med Study Res*. 2020;3(1):01–2.
109. Lippi G, Plebani M, Michael B. Thrombocytopenia in severe Covid cases. *Clin Chim Acta*. 2020;506(January):145–8.
110. 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*. 2020;18(4):844–7.
111. Toward C-, Outcome U, Bashash D, Abolghasemi H, Salari S, Olfatifar M, et al. Elevation of D-Dimer , But Not PT and aPTT , Reflects the Progression of Iranian Journal of Blood & Cancer Elevation of D-Dimer , But Not PT and aPTT , Reflects the Progression of COVID-19 Toward an Unfavorable Outcome : A Meta-Analysis. 2020;(July).
112. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1–9.
113. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401–9.
114. Felsenstein S, Herbert JA, Mcnamara PS, Hedrich CM. COVID-19 : Immunology and treatment options. *Clin Immunol* [Internet]. 2020;215(April):108448. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>
115. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2020;27(6):992-1000.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
116. Lin S, Clark E. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus

- COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
117. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Articles Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan , China : a descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;3099(20):1–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
 118. Laghi PA. Pr es s Pr.
 119. Choi W, My T, Tran L, Pan I, Shi L, Hu P, et al. Pr es s In Pr.
 120. Vafea MT, Atalla E, Kalligeros M, Mylona EK, Shehadeh F, Mylonakis E. Chest CT fi ndings in asymptomatic cases with COVID-19 : a systematic review and meta- analysis. *Clin Radiol* [Internet]. 2020;(xxxx):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.07.025>
 121. Pan Y, Yu X, Du X, Li Q, Li X, Qin T, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 26 asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *J Infect Dis* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32318703>
 122. Chen Z, Fan H, Cai J, Li Y, Wu B, Hou Y, et al. High-resolution computed tomography manifestations of COVID-19 infections in patients of di ff erent ages. *Eur J Radiol* [Internet]. 2020;126(March):108972. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108972>
 123. Praveen J. Birds of Afghanistan: Species not recorded in the ‘Indian Subcontinent checklist’’. *Indian Birds*. 2018;80(July):91–5.
 124. Wu J, Wu X, Zeng W, Guo D, Fang Z, Chen L, et al. Chest CT Findings in Patients with Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship with Clinical Features. *Invest Radiol*. 2020;55(5):257–61.
 125. Feiner JR, Weiskopf RB. Evaluating Pulmonary Function: An Assessment of Pao2/Fio2. *Crit Care Med*. 2017;45(1):e40–8.
 126. Ware L, Matthay M. The New Eng land Jour nal of Medicine The Acute Respiratory Distress Syndrome. *Rev Artic Med Prog*. 2000;1334.
 127. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*. 2009;124(1):87–95.
 128. Rau A. *Critical Care*. 2011;
 129. Sasse SA, Jaffe MB, Chen PA, Voelker KG, Mahutte CK. Arterial oxygenation time after an FI(O2) increase in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):148–52.
 130. Zeger SL, Liang K-Y. Longitudinal Data Analysis for Discrete and Continuous Outcomes. *Biometrics*. 1986;42(1):121.
 131. Mehta SR et al. 需要引用的霍奇金第二肿瘤new England Journal. *N Engl J Med*. 2015;687–96.
 132. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard JD, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care* [Internet]. 2016;35:200–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.05.022>
 133. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD, Longrois D, et al. Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(10):1924–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020->

06177-1

134. Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2020;20(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01354-w>
135. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):0–4.
136. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT, Gutierrez CMA, Calderon-Alcala M, Lopez-Riolobos C, et al. High-flow nasal cannula for acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15.
137. Mellado-Artigas R, Mujica LE, Ruiz ML, Ferreyro BL, Angriman F, Arruti E, et al. Predictors of failure with high-flow nasal oxygen therapy in COVID-19 patients with acute respiratory failure: a multicenter observational study. *J Intensive Care*. 2021;9(1):1–9.
138. Suliman LA, Abdelgawad TT, Farrag NS, Abdelwahab HW. Validity of rox index in prediction of risk of intubation in patients with covid-19 pneumonia. *Adv Respir Med*. 2021;89(1):1–7.
139. Gianstefani A, Farina G, Salvatore V, Alvau F, Artesiani ML, Bonfatti S, et al. Role of ROX index in the first assessment of COVID-19 patients in the emergency department. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2021;16(7):1959–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02675-2>
140. Zhao W, Li J, Yang J, Ye S, Xiang Y, Bao Y. Quantified CT Evaluation in coronavirus disease (COVID-19): A study of 30 Patients in Chongqing, China. 2020;
141. Naval. Conversion Tables. Indo-China. 2020;2:588–604.
142. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132(2):410–7.
143. Fröhlich M, Wafaisade A, Mansuri A, Koenen P, Probst C, Maegele M, et al. Which score should be used for posttraumatic multiple organ failure? - Comparison of the MODS, Denver- and SOFA- Scores. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2016;24(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13049-016-0321-5>
144. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe* [Internet]. 2021;2(1):e13–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)
145. Marik PE, Deperrior SE, Ahmad Q, Dodani S. Gender-based disparities in COVID-19 patient outcomes. *J Investig Med*. 2021;69(4):814–8.
146. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343–6.

