



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ
ANESTEZİYOLOğI VE REANİMASYON KLİNİğİ
COVID 19 PANDEMİ YOğUN BAKIMINDA
HİPOTERMİ GELİşME SIKLIğI VE
KLİNİK SEYİR İLE İLİşKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve KARAşAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

COVID 19 PANDEMİ YOĞUN BAKIMINDA
HİPOTERMİ GELİŞME SIKLIĞI VE
KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve KARAŞAHİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Esra ÖZAYAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2022

TEŞEKKÜR

Her birinden değerli bilgi ve tecrübeler edindiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hilal SAZAK, Doç. Dr. Necla DERELİ, Doç. Dr. Ali ALAGÖZ 'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, üzerimde çok büyük emeği olan, tez çalışmam sürecinde desteğini hiç esirgemeyen saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Esra ÖZAYAR'a;

Hayatıma yön vermemde büyük katkıları olan, kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm değerli uzmanlarıma;

Birlikte nice zorluklar aştığımız, beraber ağlayıp, beraber güldüğümüz, dostluğumuzun ömür boyu sürmesini dilediğim tüm asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, desteklerini hep hissettiğim, sayelerinde güzel anılar biriktirdiğim tüm ameliyathane ve yoğun bakım ekibine;

Beni yetiştiren, bu günlere gelmemi sağlayan, varlıklarından gurur duyduğum değerli anne ve babama;

Her sıkıntılı anımda yanımda olan, birlikte çok eğlendiğim ve çok şey paylaştığım, varlığıyla huzur veren canım kardeşime;

Zorlu eğitim sürecimde her daim yanımda olan, hayatımı kolaylaştıran, varlığıyla hep güç veren, hayat arkadaşım, sevgili eşim Dr. Kerem Serdar KARAŞAHİN'e

Ve son olarak aramıza katıldığı ilk andan itibaren hayatımı renklendiren, yanında huzur bulduğum ve her daim mutluluk kaynağım olan oğlum Alp'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLO DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Coronaviridae.....	3
2.1.3. SARS-CoV2.....	6
2.1.4. Epidemiyoloji.....	6
2.1.5. Bulaş Yolu	7
2.1.6. Klinik Özellikler	8
2.1.7. Tanı	10
2.1.8. Laboratuvar Bulguları	11
2.1.9. Görüntüleme Bulguları	16
2.1.10. Tedavi	18
2.2. Yoğun Bakımda Kullanılan Skorlama Sistemleri.....	22
2.2.1. Sequential Organ Failure Assesment (SOFA).....	23
2.2.2. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) Skoru.....	25
2.3. Hipotermi	27

2.3.1. Termoregülasyon	27
2.3.2. Hipotermi Patofizyolojisi	30
2.3.3. Hipoterminin Sepsisle İlişkisi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	34
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	34
3.3. Çalışma Verisinin Düzenlenmesi ve İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	68
8.1. EK-1 Etik Kurul Onay Formu.....	68
8.2. EK-2 Hasta Takip Formu	71

ÖZET

Covid-19 Pandemi Yoğun Bakımında Hipotermi Gelişme Sıklığı ve Klinik Seyir İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: COVID-19 asemptomatik ya da hafif semptomlarla prezente olabileceği gibi; sepsis, septik şok, ARDS, MODS gibi ağır klinik tablolara da neden olabilir. COVID-19' un neden olduğu ağır klinik tablolarda hastalara uygun tedavinin verilebilmesi ve takibinin yapılabilmesi için yoğun bakım şartları gerekmektedir. Yoğun bakımda, etiolojinin COVID-19 olmadığı septik hastalarda gelişen hipotermi'nin kötü prognoz göstergesi olduğu önceden yapılan çalışmalar sonucunda bilinmektedir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada, yoğun bakımda takip edilen ve COVID-19 tanısı alan hastalarda hipotermi'nin gelişme insidansını ve klinik seyir ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 1 Nisan 2020 – 15 Eylül 2020 tarihleri arasında Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Covid Yoğun Bakımında PCR + COVID-19 tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları taranmış, hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, yandaş hastalık) kaydedilmiştir. Hastaların dosyalarından vücut sıcaklığı izlemleri taranarak takiplerinde en az bir kez $<36^{\circ}\text{C}$ vücut sıcaklığı ölçümü olan hastalar hipotermik olarak değerlendirilmiştir. Vücut sıcaklığı ölçümlerinin sonucuna göre hastalar hipotermi gelişenler ve hipotermi gelişmeyenler olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastaların yoğun bakıma giriş APACHE II skorları, ilk gün ve son gün hesaplanan SOFA skorları, yoğun bakımda takip edildikleri gün sayısı, mekanik ventilatöre bağlı kaldıkları gün sayısı, takipleri boyunca günlük bakılan WBC, lenfosit sayısı, ferritin, D-dimer, LDH, CRP, prokalsitonin düzeyleri, hastaların sonlanımı (exitus ya da servis taburculuğu), hipotermik olanların hipotermik oldukları gün ve saat sayısı, hipotermiden kaç gün sonra yoğun bakımdan çıktıkları ya da exitus kabul edildikleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 68 hasta dahil edilmiştir. Hipotermi gelişen hasta sayısı 37 olup hipotermik olmayan hasta sayısı 31' dir. Çalışmadaki 56 (%82,35) hastanın en az bir tane komorbiditesi mevcut olup en sık karşılaşılan komorbidite hipertansiyondur. 46 (%67,65) hasta entübe olarak takip edilmiş, 37

(%54,41) hasta ex olmuştur. 37 hastalık hipotermi grubunun mortalite oranı (%67,57, $p=0,017$) ve entübe olma oranı (%86,49, $p<0,001$) yüksektir ve hipotermi gelişmeyen hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark mevcuttur. Hipotermi gelişen hastaların yoğun bakımda kalma sürelerinin (ortalama 24 gün, $p<0,001$) ve entübe kaldıkları sürenin (ortalama 19,5 gün, $p=0,005$) diğer gruba göre fazla olduğu tespit edilmiştir. Her iki grubun laboratuvar değerleri ve SOFA skorları karşılaştırıldığında ise ilk gün lökosit ($p=0,044$), ferritin ($p=0,018$) ve LDH ($p=0,004$) değerleri ile sonlanımın olduğu son gün ölçülen SOFA skoru ($p=0,015$), lökosit sayısı ($p<0,001$), ferritin ($p=0,006$), D-dimer ($p=0,003$), CRP ($p=0,007$), prokalsitonin ($p=0,006$) değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklar elde edilmiştir.

Sonuç: COVID-19 tanısı ile yoğun bakımda takip edilen hastalarda hipotermi kötü prognozla ilişkilendirilmiş olup, hipotermik hastalarda mortalite riski daha yüksektir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Hipotermi, Yoğun Bakım Ünitesi

ABSTRACT

Hypothermia Incidence And Evaluation Of Its Relationship With Clinical Progress In The Covid-19 Pandemia Intensive Care Unit

Aim: COVID-19 patients present as asymptomatic or with mild clinical outcomes as well as with severe clinical outcomes such as sepsis, septic shock, ARDS or MODS. Intensive care unit settings are needed to provide the necessary treatment and follow-up in severe clinical outcomes of COVID-19. It's a known fact that hypothermia is a poor prognostic indicator in septic patients with etiologies other than COVID-19. In our study we aimed to evaluate the incidence of hypothermia and its relationship with clinical progress in patients who were followed in ICU and have diagnosis of COVID-19.

Materials and Methods: Files and demographic data (age, sex, comorbidities) of patients were recorded in COVID-19 Intensive Care Unit of Ankara Kecioren Training and Research Hospital Anesthesiology and Reanimation Clinic between 1 April 2020 – 15 September 2020. Body temperature follow up data recorded in patients' files were scanned and patients with body temperature $<36^{\circ}\text{C}$ at least once were accepted as hypothermic. Patients were divided into two groups as hypothermic and non-hypothermic according to their body temperature measurements. APACHE II scores of the first day in ICU, SOFA scores in the first and last day, length of intensive care unit stay; WBC count, lymphocyte count, ferritin, D-dimer, LDH, CRP, procalcitonin levels of every day, clinical outcome (exitus or discharge), duration of hypothermia (days and hours) in the hypothermic patient group, the number of days passed between the occurrence of hypothermia and patient discharge, or decease were recorded.

Results: 68 patients were included in our study. Number of patients in the hypothermic group was 37 whereas non-hypothermic group was 31. 56 (82,35%) patients had at least one co-morbidity and the most common co-morbidity was found to be hypertension in our study. 46 (67,65%) patients were followed as intubated. 37 (54,41%) of the patients died in the ICU. Mortality rate (67,57%; $p=0,017$) and the rate of intubation (86.49%; $p<0,001$) of the hypothermic patient group was higher than that of the non-hypothermic patient group and there was statistically significant

difference between two groups. Hypothermic patient group had higher length of stay in intensive care unit (mean 24 days, $p < 0,001$) and had longer duration of intubation (mean 19,5 days, $p = 0,005$) than that of the non-hypothermic patient group. When comparing the laboratory values and SOFA scores of two groups there were statistically significant differences between leukocyte count ($p = 0,044$), ferritin ($p = 0,018$) and LDH ($p = 0,004$) levels of the first day whereas there were statistically significant differences between SOFA score ($p = 0,015$), leukocyte count ($p < 0,001$), ferritin ($p = 0,006$), D-dimer ($p = 0,003$), CRP ($p = 0,007$) procalcitonin ($p = 0,006$) levels of the last day.

Conclusion: In the patients followed in the ICU with COVID-19 diagnosis, hypothermia was found to be related with poor prognosis and hypothermic patients had higher mortality rate.

Keywords: COVID-19, Hypothermia, Intensive Care Unit

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
APACHE	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019
CRP	: C- Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GKS	: Glasgow Koma Skoru
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlokün
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome- Coronavirus
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndrome
NLR	: Neutrophil Lymphocyte Ratio
PCT	: Prokalsitonin
RA	: Romatoid Artrit
RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SARS-CoV	: Severe Acute Respiratory Syndrome- Coronavirus
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
TNF	: Tumor Necrosis Factor
WBC	: White Blood Cell

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Yoğun Bakım Hastalarında Kullanılan Skorlama Sistemlerinin Sınıflandırılması [107]	23
Tablo 2. Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) Skorlama Sistemi.....	24
Tablo 3. Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) Skoruna Göre Mortalite Oranları	25
Tablo 4. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) Skorlama Sistemi.....	26
Tablo 5. Hastaların Cinsiyet ve Komorbidite Verileri	35
Tablo 6. Hastaların Hipotermi Durumları ve Progresyonları.....	36
Tablo 7. Hastaların Yaşı, Takip Süreleri ve Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Skorları	36
Tablo 8. Hastaların Cinsiyet ve Komorbidite Verilerine Göre Hipotermi Varlığı	39
Tablo 9. Hastaların Hipotermi Varlığına Göre Progresyonları	40
Tablo 10. Hastalarda Hipotermi Varlığına Göre Bazı Değişkenlerin Karşılaştırılması	42
Tablo 11. Hastalarda Hipotermi Varlığına Göre Bazı Laboratuvar Parametrelerinin İlk Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	44
Tablo 12. Hastalarda Hipotermi Varlığına Göre Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Ortanca Ölçümlerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 13. Hastalarda Hipotermi Varlığına Göre Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Son Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	46
Tablo 14. Hipotermi Olan Hastalarda Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Tekrarlayan Ölçümlerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 15. Hipotermi Olmayan Hastalarda Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Tekrarlayan Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	49

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Koronavirüs Yapısı.....	4
Şekil 2. Buzlu cam dansitesi ve konsolide alanlar olan akciğer grafisi [85]	16
Şekil 3. COVID-19 Pnömonisi Olan 45 Yaş Erkek Hastada Bilateral Yama Tarzında Konsolide Alanlar ve Buzlu Cam Dansiteleri [87].....	17
Şekil 4. Ateş ile Başvuran 41 Yaş Kadın Hastanın Başvuru ve 3. Gün Akciğer Tomografileri [87].....	18
Şekil 5. Vücut Isısının Regülasyon Basamakları.....	29
Şekil 6. Hastaların Komorbiditelerinin Dağılımları.....	35
Şekil 7. Hastaların Sonlanımları.....	37
Şekil 8. Hastalarda Entübasyon Varlığı.....	38
Şekil 9. Hastalarda Hipotermi Varlığı.....	38
Şekil 10. Hipotermi Varlığına Göre Entübasyon.....	41
Şekil 11. Hipotermi Varlığına Göre Sonlanım.....	41
Şekil 12. Hipotermi Varlığına Göre Yatış Süresi (Gün).....	43
Şekil 13. Hipotermi Varlığına Göre Entübe Takip Edilen Gün Sayısı.....	43
Şekil 14. Hipotermi Varlığına Göre Giriş Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Skoru.....	44
Şekil 15. Hipotermi Varlığına Göre İlk Gün Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) Skoru.....	45
Şekil 16. Hipotermi Varlığına Göre Son Gün Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) Skoru.....	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılının son aylarında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları görülmeye ve bireyler arasında hızla yayılmaya başlamıştır. Bu yeni saptanan koronavirüs başlarda 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) olarak isimlendirilmiş, fakat sonrasında Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) benzerliğinden dolayı Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) olarak adlandırılmış ve virüsün sebep olduğu hastalığa da Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) ismi verilmiştir [1].

COVID-19 asemptomatik ya da hafif semptomlarla prezente olabileceği gibi sepsis, septik şok, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) gibi ağır klinik tablolara da neden olabilir. Kritik hastaların yoğun bakımda takibi gerekmektedir ve bu hastalar için özel yoğun bakımlar tahsis edilmiştir. Pandemi yoğun bakımlarında hastalara COVID-19 tedavisi, destek tedavi ve hastalığın getirdiği komplikasyonların tedavisi verilmeye çalışılmaktadır.

COVID-19'un tanısını koymak, prognozunu öngörmek ve hastalara erken müdahale ederek uygun tedaviyi almalarını sağlamak önemli bir konudur ve bu durum için laboratuvar tetkiki, görüntüleme tetkiki ve klinik veriler açısından birçok çalışma yapılmıştır [2-8].

Yoğun bakımda takip edilen, sepsis etiyojisinin COVID-19 olmadığı septik hastalarda, hipotermi gelişmesi üzerine klinik prognozlarının kötüleştiğinin ve mortalite riskinin arttığı ispatlandığı birçok çalışma literatürde mevcuttur [9-14]. Bu durumun altında yatan neden henüz net bir şekilde açıklanamamıştır.

Vücut sıcaklığı normal koşullarda $36,8^{\circ}\text{C}\pm 0,4'$ dır [15]. Gün içinde $0,5-1^{\circ}\text{C}$ oynamalar normal kabul edilir. Vücut sıcaklığı cinsiyete, mevsime bireysel değişkenlere bağlı olarak da değişebilir. Vücudun değişik bölgelerinden yapılan ölçümler arasında da farklılıklar olabilir. Vücut sıcaklığının $<36^{\circ}\text{C}$ altında olması hipotermi olarak kabul edilir [10]. Hipoterminin nedeni en sık çevresel etkenler olabileceği gibi ilaçlar, metabolik bozukluklar, yanıklar, nörolojik hastalıklar vb. birçok durum hipotermiye neden olabilir [16].

Pandemi yoğun bakımda takip ettiğimiz, COVID-19 kesin tanısı Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) ile konulmuş, ağır klinik tabloya sahip olan hastalarda da diğer septik hastalarda olduğu gibi hipotermi gelişmesi sonucu prognozun kötüye gidebileceği öngörülmüştür.

Çalışmamızda bu hastaların Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) ve Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) gibi yoğun bakımlarda sıklıkla kullanılan skora sistemleriyle hesaplanan skorları ve günlük bakılan White Blood Cell (WBC), lenfosit sayısı, ferritin, Laktat Dehidrogenaz (LDH), D-dimer, C- Reaktif Protein (CRP), Prokalsitonin (PCT) gibi bazı laboratuvar tetkikleri değerlendirilmiş olup, hipoterminin hastaların prognozuna dair öngörüsü tespit edilmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanım

2019 yılının son aylarında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları görülmeye ve bireyler arasında hızla yayılmaya başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ye bildirilen bu pnömoni vakalarına sebep olan patojenin daha önce insanlarda saptanmayan bir koronavirüs çeşidi olduğu tanımlanmıştır. Bu yeni saptanan koronavirüs başlarda 2019-nCoV olarak isimlendirilmiş, fakat sonrasında SARS benzerliğinden dolayı SARS-CoV2 olarak adlandırılmış ve virüsün sebep olduğu hastalığa da COVID-19 ismi verilmiştir. Damlacık yolu ile bulaşan; ateş, miyalji, baş ağrısı, öksürük, tat ve koku duyusu kaybı, bulantı-kusma, ishal, nefes darlığı gibi semptomlar gösterip çok hafif klinik tablolarla seyredebileceği gibi sepsis, septik şok, ARDS, MODS gibi ağır klinik tablolarla da prognoz gösteren COVID-19, hızla diğer ülkelere de yayılmaya başlamış ve 2020 yılının Mart ayında DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir. Aynı tarihlerde ülkemizde ilk vaka tespit edilmiş olup, zamanla vaka sayıları oldukça artmıştır [1].

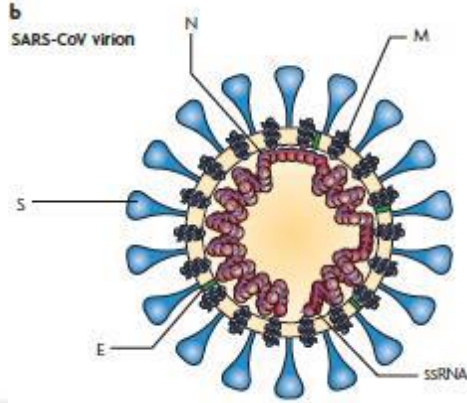
2.1.2. Coronaviridae

Koronavirüsler (CoV), Nidovirales takımına ait Coronaviridae familyasının iki alt grubundan birini oluşturan Orthocoronaviridae alt familyası içinde bulunurlar. Bu familya Alfa, Beta, Gama, Delta coronavirus cinslerini içinde barındırır [17]. Bu virüsler yarasa, domuz, deve, kedi, köpek, fare, kuş gibi birçok hayvanda ve insanlarda bulunabilir.

Koronavirüsler pozitif polariteye sahip, tek zincirli, zarflı, RNA virüsleridir [18]. Etrafları glikoproteinlerden oluşan çubuksu yapılarla donatılmıştır. Bu yapılar taç (Latince: Corona) görüntüsüne benzediğinden Coronavirus (taçlı virüs) ismi verilmiştir [19] (Şekil 1).

Koronavirüs yapısal olarak 4 proteinden oluşur: Nükleokapsid (N) proteini, Transmembran (M) proteini, Zarf (E) proteini ve Spike (S) proteini. Çoğu koronavirüs türü tam kapsamlı, enfeksiyöz bir virion oluşturmak için bu dört proteine

birden ihtiyaç duyarken bazı türlerde farklı yapıda proteinlere de rastlanabilmektedir [20].



Şekil 1. Koronavirüs Yapısı

N proteini nükleokapsidin oluşumundaki temel protein olup, CoV ailesinin tüm üyelerinde hemen hemen benzer yapıda bulunmaktadır. Viral RNA'nın replikasyonunda ve konağın viral enfeksiyona hücresel cevabında rol alır [21, 22]. Çalışmalar, N proteininin viral RNA oluşumunda ve genomun virionlara transportunda hayati önem taşıdığını göstermiştir [23]. Diğer yandan CoV ile enfekte bazı vakalarda N proteinine karşı antikorlar tespit edildiği bilinmektedir. Bu da N proteininin klinik tanıda da önemli bir yere sahip olabileceğini göstermektedir [24].

S proteini glikoprotein yapıdadır. Coronaviridae ailesine spesifik taç yapısını kazandıran, sivri uçları oluşturan ana proteindir. S1 ve S2 olmak üzere iki alt birime sahiptir. S1 daha fazla olmak üzere, her ikisi de nötralizan antikorların salınımını indükler [25]. Bunun yanı sıra viral membranın konak hücrelere bağlanmasında ve membranların birleşip penetrasyonun sağlanmasında rol oynarlar [26]. Virüsün konak hücreye penetre olabilmesi için S proteininin membran üzerindeki hedef reseptörlere bağlanması gerekmektedir. Farklı CoV türleri, birbirinden farklı bölgeleri reseptör olarak kullanabilmektedirler. Örnek olarak HCoV-NL63 ve SARS-CoV virüsleri reseptör olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2)'yi kullanırken; Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), dipeptidilpeptidaz-4 (DPP-4) ile bağlanarak yüzeylere tutunur [27].

M proteini, koronavirüs yapısında en fazla bulunan bileşendir. Birçok CoV türünde N proteini ile bağlandığı gösterilmiştir. Temel olarak hücre zarlarında yeni viral partiküllerin oluşumunu sağlar. Bunun yanı sıra füzyon sırasında konak hücrenin bazı proteinlerini viral zarftan uzak tutacak etkileşimler kurmakla görevlidir [28]. M proteininin epitop haritalandırılması yapıldığında, bazı aminoasit kalıntılarının hasta serumu ile etkileşime girdiği görülmüştür. Bu nedenle konağın immün yanıtını indüklediği düşünülmektedir [24].

E proteini CoV yapısındaki en küçük bileşen olup, hidrofobik yapıda bir transmembran proteindir [24]. Temel olarak viral patogeneizde rol oynar. Konak hücre içerisinde replikasyon esnasında çok fazla miktarda sentezlenirken sadece ufak bir kısmı virion zarfının yapısına katılır [29]. Proteinin membranın içinde kalan bölümü virionların salınımını sağlar [24].

Koronavirüslerin insanlarda bulunan ve insanlar arasında bulaşa sebep olabilen alt türleri bulunmaktadır. Bunun yanı sıra hayvanlarda bulunan birçok alt tipi de mevcuttur. Bir kısmı ise hayvanlardan insanlara bulaşarak hastalıklara neden olabilmektedir [30]. Aralık 2019' a kadar insanlarda enfeksiyona sebebiyet veren 6 Koronavirüs alt tipi tanımlanmıştır [31].

Bunlar:

- HCoV-229E (Alfacoronavirus)
- HCoV-OC43 (Betacoronavirus)
- HCoV-NL63 (Alfacoronavirus)
- HKU1-CoV (Betacoronavirus)
- SARS-CoV (Betacoronavirus)
- MERS-CoV (Betacoronavirus) şeklindedir.

HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1-CoV toplumda çokça görülen, çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonu tablosuna sebep olan alt türlerdir [31]. Bu dört alt türün haricinde sırasıyla 2003 ve 2012 yıllarında epidemiyeye sebep olan, SARS-CoV ve MERS-CoV saptanmıştır [32]. Oluşturdukları hastalıklara SARS ve MERS adı verilmiştir. Bu iki alt tür pnömoniden akut solunum yetmezliğine kadar şiddetli solunum yolu hastalıkları ile seyredebilir ve ölümlere sebep olabilir [33]. Araştırmalar sonucunda SARS-CoV' un yarasalardan ara konak

olan misk kedilerine ve oradan da insanlara bulaştığı, MERS-CoV'un ise tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı saptanmıştır [34, 35].

2.1.3. SARS-CoV2

2019 yılının son aylarında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları görülmeye ve bireyler arasında hızla yayılmaya başlamıştır. DSÖ'ye bildirilen bu pnömoni vakalarına sebep olan patojenin, daha önce insanlarda saptanmayan bir koronavirüs çeşidi olduğu tanımlanmıştır. Bu yeni saptanan koronavirüse ilk başlarda 2019-nCoV ismi verilmiş, fakat sonrasında SARS benzerliğinden dolayı SARS-CoV2 olarak adlandırılmış ve virüsün sebep olduğu hastalığa da COVID-19 ismi verilmiştir [1].

Dünyada son 20 yıl içerisinde iki kez koronavirüs salgını yaşanmıştır. 2002-2003 yılları arasında ölüm oranı %10,8 olan ve şiddetli solunum yetmezliği kliniğine neden olan, patojenin SARS-CoV olduğu SARS salgını gerçekleşmiştir. Yaklaşık 10 sene sonra yeniden 2012-2019 yılları arasında totalde 2502 vaka ile birlikte 861 kişinin ölümüne neden olan ve ölüm oranının %34,4 olduğu, MERS-CoV'un neden olduğu MERS salgını gerçekleşmiştir. Bu iki viral pnömoni salgınına neden olan SARS ve MERS CoV'lar SARS-CoV2 virüsü gibi beta koronavirüs ailesinde yer almaktadır [36].

Nükleotid sekanslama ile SARS-CoV2'nin; MERS CoV ile %51, SARS CoV ile %79 oranında benzerliği saptanmış olup; yarasa kaynaklı SARS benzeri koronavirüs (bat-SL-CoVZC45) ile %87,6- %89 oranında benzerliği tespit edilmiştir. Genom sekanslama verileri baz alınarak; SARS-CoV2 virüsünün rezervuarının yarasa olduğu düşünülmektedir. Fakat ara konağın ne olduğu henüz saptanamamıştır [37].

2.1.4. Epidemiyoloji

DSÖ verilerine göre Kasım 2020 itibari ile Dünya çapında yaklaşık 55 milyondan fazla vaka bildirim yapılmış olup, 1,4 milyondan fazla insan hayatını COVID-19 enfeksiyonu sebebiyle kaybetmiştir. Ülkemizdeki veriler ise toplam vaka sayısının 400 bini aşmış ve toplam vefat sayısının 11 bin civarında olduğunu göstermektedir.

SARS-CoV2 şiddetli solunum yetmezliği yapan diğer koronavirüs (MERS-CoV ve SARS-CoV1) alt tiplerine oranla daha az virülansa ve daha az mortalite oranına sahiptir. SARS-CoV1'in mortalite oranı %10 ve MERS-CoV'un mortalite oranı %40 iken SARS-CoV2'nin mortalite oranının %3 gibi bir değer olduğu ön görülmektedir [38]. COVID-19'da SARS'tan farklı olarak hastaların asemptomatik ya da presemptomatik dönemde yüksek viral yüke sahip olmaları, bulaştırıcılık seviyelerinin fazla olması ve SARS-CoV2'nin inkübasyon süresinin de uzun olması sebebiyle asemptomatik taşıyıcılık oranı yüksektir; bu da enfeksiyonun çok daha kolay yayılmasına neden olmaktadır [39, 40]. Düşük mortalite oranı olmasına rağmen bulaşın kolay olması sebebiyle COVID-19 diğer koronavirüs alt tiplerine göre daha çok sayıda insanın ölümüne neden olmuştur [41].

En çok etkilenen yaş grubu 30 yaş ve üzerindeki kişiler olmasına rağmen hemen hemen her yaş grubundan hastada COVID-19 bildirimi yapılmış olup, yaş ilerledikçe hastalığın daha kötü bir prognoza sahip olduğu bildirilmiştir [42, 43]. Çocuklarda ve genç erişkinlerde ise enfeksiyon oranının daha düşük olduğu (%0,8-%0,04) ve vakaların genellikle asemptomatik olduğu bildirilmiştir [42, 44].

2.1.5. Bulaş Yolu

Hastalık ilk olarak Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentindeki farklı hayvan türleri ile toptan balık satışı yapılan bir canlı hayvan pazarında çalışan ve buradan alışveriş yapan kişilerde tespit edilmiştir [45]. SARS-CoV2'nin nükleotid sekanslamasının, yarasaya kaynaklı SARS benzeri koronavirüs (bat-SL-CoVZC45) ile %87,6- %89 oranında benzer çıkması sebebiyle yarasalar en olası ilk konakçı olarak tespit edilmiştir [37]. SARS-CoV2'nin direkt yarasalardan mı yoksa başka bir ara konaktan mı bulaştığına dair henüz net bir bilgi bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda pangolinlerde bulunan koronavirüslerin de SARS-CoV2'ye benzerliklerinin saptanması pangolinleri potansiyel ara konak yapmıştır [46]. Ancak birden fazla ara konak olma ihtimali hala mevcuttur.

SARS-CoV2'nin insandan insana esas bulaş yolunun damlacık yoluyla olduğu düşünülmektedir [30]. Özellikle virüsü taşıyan bireylerin hapşırma, öksürme gibi sekresyonlarını ortama saçtığı durumlarda saçılan damlacık miktarı artmaktadır. Kontamine olmuş yüzeylere temas sonrası da bulaş görülebilmektedir. Enfekte

kişilerle yakın temasta olmak, bulaş olasılığını artıran en önemli sebeplerdendir [47, 48].

SARS-CoV2 başlangıçta solunum sekresyonlarında izole edilmiş olsa da sonrasında virüsün RNA'sının nazofarengeal sürüntü örneğinde, idrarda, serumda, dışkıda ve tükürükte bulunduğu saptanmıştır [37]. Ancak DSÖ tarafından kan ve gaita yolu ile oluşan bulaşıcılığın ihmal edilebileceği belirtilmiştir [49].

SARS-CoV2 ile enfekte bireylerin bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemektedir. Semptomların başlamasından 1-2 gün öncesinde başlayıp, semptomların kaybolması ile sona erdiği düşünülmektedir [50]. Yapılan çalışmalarda semptomların başlangıcından 1 gün öncesinde en yüksek bulaştırıcılık yüzdesinin olduğu gözlenmiş ve ortalama inkübasyon süresi 5,2 gün olarak tespit edilmiştir. Takip eden 7 gün içerisinde hızla bulaştırıcılığın azaldığı görülmüştür [51].

Koronavirüsler genellikle dış ortamlara karşı dayanıksızdırlar. Bulaş süresinin; ortamın nem miktarı ve ısı, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi birçok faktör ile değişebilmesi söz konusudur [50]. Tek bir öksürükle yaklaşık olarak 3000 damlacık üretilir ve havadaki damlacıklarda koronavirüsün aktif ve muhtemel enfeksiyöz şekilde ortalama 3 saat boyunca kaldığı tahmin edilmektedir. İnsandan insana bulaşma, 2 metreden daha yakın mesafelerde direkt damlacık yoluyla veya kontamine yüzeyler ile indirekt olarak gerçekleşmektedir. Koronavirüslerin plastik ve metal yüzeylerde yaklaşık 72 saat canlı ve enfeksiyöz kalabildiği gösterilmiştir [52].

2.1.6. Klinik Özellikler

COVID-19'a ait spesifik bir semptom bulunmadığı gibi hastalığın kliniği bireyden bireye farklılık göstermektedir. Asemptomatik veya hafif semptomlar üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri klinik bulgular gösterirken; pnömoniden, akut solunum yolu yetmezliğine hatta sepsis ve septik şoka kadar giden kötü klinik senaryolar da açığa çıkabilir.

COVID-19 tanılı 370.000'den fazla hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların sahip oldukları semptomlar en sık rastlanandan en az rastlanana göre yüzdeleri ile aşağıdaki gibi sıralanmıştır [53]:

- 1- Öksürük %50
- 2- Ateş (subjektif ya da $>38^{\circ}\text{C}$) %43
- 3- Miyalji %36
- 4- Baş ağrısı %34
- 5- Dispne %29
- 6- Boğaz ağrısı %20
- 7- Diyare %19
- 8- Bulantı/kusma %12
- 9- Tat ya da koku kaybı, rinore ve karın ağrısı $<10\%$

COVID-19'un klinik prezantasyonunda en sık rastlanılan bulgular solunum sistemi bulgularıdır. Michigan'da yapılan ve 463 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 347 (%74,9) hastada öksürük ve 282 (%60,9) hastada nefes darlığı tespit edilmiştir [54].

Avrupa'da 12 merkezde yürütülen koku ve tat duyusunda kayıp tarifleyen hastaların değerlendirilmesi amacıyla yapılan ve 417 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada toplam 357 hastada (%85,6) koku alma bozukluğu saptanmış, bunlardan 284 (%79,6) hastada anozmi ve 73 (%20,4) hastada hipoozmi tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 342 hastada (%88,8) ise acı, ekşi, tatlı ve tuzlu olmak üzere 4 tat duyusunda da bozulma tariflenmiştir [55].

Çin'de yapılan bir meta-analizde gastrointestinal semptomlar (örneğin bulantı ve ishal) ile prezente olan hastaların değerlendirilmesi amacıyla 6 ülkeden 4243 COVID-19 hastasının verileri incelenmiştir. Gastrointestinal semptomların (iştahsızlık, ishal, bulantı/kusma, karın ağrısı) prevalansı %17,6 olarak saptanmış ve bunlar arasında iştahsızlık %26,8, ishal %12,5, bulantı/kusma %10,2 ve karın ağrısı %9,2 oranında görülmüştür [56].

İleri yaş gruplarında COVID-19'un şiddetli ve mortal seyretme ihtimali daha yüksektir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde semptomatik enfeksiyon daha az sıklıkta görülmekte ve hastalığın prognozu daha benign seyretmektedir. Hastalığın şiddetli

olması ve mortal seyretmesinin diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kronik akciğer hastalıkları gibi kronik hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mortalite hızının komorbiditesi olan bireylerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir [57].

2.1.7. Tanı

COVID-19 öncelikle yeni başlamış solunum yolu semptomları (örn: öksürük, nefes darlığı, balgam) ya da ateşi olan hastalarda düşünülmelidir. Ayrıca sebebi bilinmeyen ciddi alt solunum yolu hastalığı olan vakalarda da akla gelmelidir.

COVID-19 tanısı için geçerli olan altın standart tanı yöntemi nazofarenksten ve orofarenksten alınan sürüntülerde virüs RNA'sının RT-PCR ile saptanmasıdır [58]. RT-PCR her ne kadar altın standart tanı yöntemi olsa da sensitivitesi %50-62 arasında değişkenlik göstermektedir [59]. Çin'de yapılan 1014 hastanın dahil edildiği bir çalışmada RT-PCR testinin negatif sonuçlanmasının hastalığı dışlayamayacağı belirtilmiştir. Hastaların 601'inin RT-PCR testi pozitif sonuçlanmış olup bu hastalardaki Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulgularına bakılarak BT'nin sensitivitesi %97 olarak tespit edilmiştir. RT-PCR negatif olan 413 hastanın 308'inde tipik BT bulgularına rastlanılmıştır. Başta BT bulgusu olup RT-PCR negatif olan hastaların 15'inde ise yapılan seri RT-PCR test sonuçları doğrultusunda pozitifleşme saptanmıştır [60].

Alt solunum yolu hastalığı bulguları saptanan olgularda, alt solunum yolundan elde edilen örnekler RT-PCR testi için değerlendirilebilir. Üst solunum yolu numunesinde ilk testi negatif saptanan, ancak COVID-19 ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu şüphesi olan ve hastanede yatan hastalar için alt solunum yolu numunesi alınması başka bir seçenek olabilir [61, 62].

Çin'de 3 farklı merkezden COVID-19 tanısı almış 205 hastadan kan, idrar, dışkı, semen, nazal sürüntü, bronkoalveolar lavaj ve fiberoptik bronkoskopi fırça biyopsi numuneleri alınıp karşılaştırılmıştır. Toplamda alınan 1070 numunenin arasında yapılan bir çalışmada, hastaların çoğu ateş, kuru öksürük ve yorgunluk ile başvurmuş ve yapılan değerlendirme sonucu pozitiflik oranının en yüksek bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinde (15'in 14'ü; %93) olduğu saptanmıştır. Bronkoalveolar lavajı takiben sırası ile balgam (72'de 104; %72), nazal sürüntüler (5/8; %63), fiberoptik bronkoskopi fırça biyopsisi (6/13; %46), faringeal sürüntüler

(126/398; %32), dışkı (44/153; %29) ve kan (3/307; %1) olarak sıralanmıştır. 72 idrar örneği arasında ise pozitif sonuç saptanmamıştır [63].

Tanı için geçerli olan bir diğer mikrobiyolojik tetkik ise SARS-CoV2'ye karşı gelişmiş olan immünglobulinlerin Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile tespit edilmesidir. Bu antikorların ne zaman pozitifleştiği veya ne kadar süre serumda tespit edilebilir oldukları henüz kesinleşmemiştir. Belçika'da farklı antikor kitleriyle yapılan bir çalışmada IgM için özgüllük %91,3-100 iken, IgG için %90,3-99 saptanmıştır. Duyarlılık ise başta düşükken semptomların başlamasından sonraki ikinci haftada hem IgM hem de IgG için büyük oranda artış göstermiştir [64].

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

COVID-19 tanısı ile hastanede takip edilen hastalar arasında lenfopeni, aminotransaminaz enzim seviyelerinde artış, yüksek LDH seviyeleri, akut faz reaktanlarında artış (ferritin, CRP veya sedimantasyon vb.) ve koagülasyon parametrelerinde bozulmalar yaygın görülen laboratuvar bulguları arasında yer alır [65]. Yapmış olduğumuz çalışmada da hastaların vücut sıcaklıkları, APACHE II ve SOFA skorlarına ilaveten laboratuvar bulguları olarak; beyaz küre sayıları, lenfosit sayıları, ferritin düzeyleri, D-dimer düzeyleri, LDH düzeyleri, CRP düzeyleri ve prokalsitonin değerleri kayıt altına alınmıştır. Hastaların bu değerleri prognoz açısından karşılaştırılmıştır.

Lenfosit Sayısı

Bazı laboratuvar parametrelerinin, COVID-19 tanılı vakalarda yapılan çalışmalar doğrultusunda ölüm oranı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır [5, 6, 66]. Sağlıklı erişkin bireylerde lenfosit sayısı 1000 ile 4800/ml arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda en çok göze çarpan değer lenfosit sayısıdır. Birçok hastada özellikle lenfopeninin lökosit sayısına bakmaksızın eşlik ettiği tespit edilmiştir [2-5]. Ayrıca lenfopeni; kötü prognoz kriterlerinin başında gelmektedir [67]. Lenfopeninin altında yatan patogenez, COVID-19 hastalarında pnömoni gelişmesi nedeniyle akciğerlere fazla miktarda lenfosit migrasyonu olması şeklindedir [2]. Lenfopeniden sorumlu bir diğer patogenez ise ilk semptomların başlamasından yaklaşık 7-14 gün sonra açığa çıkan sitokin fırtınasının sebep olduğu lenfosit apoptozudur. Sitokin fırtınasında en çok salınan mediyatörler olan

İnterloklin-2 (IL-2), İnterloklin-6 (IL-6), İnterloklin-7 (IL-7) ve Tumor Necrosis Factor-Alfa (TNF-Alfa)'nın bu prosesi daha da hızlandırdığı tespit edilmiştir [3].

Wuhan' da yapılan retrospektif, tek merkezli, 138 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalardaki en belirgin laboratuvar değişikliğinin lenfopeni olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama lenfosit değerinin 800/ml (minimum 600/ml – maksimum 1100/ml) olduğu saptanmış ve kötü prognoz gösteren hastalarda lenfosit sayısının daha da düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ölümlerle sonuçlanan vakaların lenfosit sayılarının gün geçtikçe daha da düştüğü saptanmıştır [68].

COVID-19 hastalarında lenfopeni kadar değerli olan bir diğer hematolojik değer ise nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranıdır (Neutrophil Lymphocyte Ratio-NLR). Lenfositlerin akciğer dokusuna fazla miktarda migrasyonu, sitokin fırtınasından dolayı apoptoza uğraması ve dolaşımında sirküle olan nötrofil sayısının artması sonucu NLR' de artışa neden olmaktadır. Birçok çalışmada NLR için belirli cut-off değerleri elde edilmesine rağmen çalışmalardaki ortak sonuç NLR' deki artışın yüksek mortalite ve kötü prognoz ile korele olduğudur [4]. Amerika'da yapılan ve herhangi bir komorbiditesi bulunan 188 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada hastaların NLR değerleri 1,2 ve 5. günlerde ölçülmüş ve cut-off değeri 4,94 olarak belirlenmiştir. 1. günde cut-off değerinin üzerinde NLR değeri bulunan hastaların hem entübe olma ihtimallerinin daha yüksek olduğu hem de kötü prognoza sahip oldukları tespit edilmiştir [4].

Ferritin

Ferritin 450kDa ağırlığında bir proteindir. Vücudun bütün hücrelerinde mevcuttur ancak kemik iliği makrofaj hücrelerinde, dalak hücrelerinde ve karaciğer hücrelerinde bol miktarda bulunur. Hücre içi demir kaynaklarıdır. Serumda bulunan ferritin çok küçük miktarlardadır ve demir transportunda ve hücre içi demir alınımında herhangi bir rol oynamazlar. Serumda 30 saatlik yarılanma ömrüne sahiptirler. Erişkin erkekler için ferritin üst limiti 300-400 µg/L, erişkin kadınlar için ise üst limit 150-200 µg/L'dir [69].

SARS-CoV2'ye karşı kontrolsüz ve disfonksiyonel bağışıklık yanıtı sonucu oluşan sitokin fırtınası ile konağın sadece solunum sistemi değil bütün sistemleri etkilenir. Bu durum sonucunda kliniği ağır seyreden COVID-19 hastalarında ARDS

ve MODS tabloları açığa çıkabilir. Viral enfeksiyonların komplikasyonu olarak bilinen hemofagositik lenfositik lenfositik serum ferritin seviyelerinde artışa sebebiyet verir [66].

Çin'de yapılan 52 çalışma ve 10614 vakanın dahil edildiği bir meta-analizde farklı hasta gruplarının (hayatta kalanlar / hayatta kalmayanlar, yoğun bakımda olanlar / yoğun bakımda olmayanlar vb.) ferritin değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır [66].

D- dimer

Fibrinolitik sistem pıhtı oluşturmak için fibrin ağı parçalayarak işlev görür. D-dimer fibrinin her iki D fragmanını içermektedir ve plasmin aktivasyonu ile oluşmaktadır. Bu durum kan akımında parçalanmış bir fibrin varlığını belirtmekte ve dolayısıyla D-dimer koagülasyon ve fibrinoliz sistemlerinin aktivasyonunu göstermektedir. Klinik pratikte D-dimer; pulmoner emboli ve derin ven trombozunun dışlanması ve disseminated intravascular coagulation (DIC) tanısında kullanılır. D-dimer için birçok ticari form bulunur ve hepsinde ayrı bir cut-off değeri mevcuttur. D- dimer sensitivitesi yüksek bir testtir (%93-95). D-dimer hamilelik gibi fizyolojik bir durumda artış gösterebildiği gibi; kanser, ciddi enfeksiyon, venöz tromboemboli ve pulmoner emboli gibi patolojik durumlarda da artış gösterir [70].

COVID-19 vakalarında sitokin fırtınasından ve immün cevaptan ötürü hiperkoagülabilitede artış mevcut olup hastalarda pulmoner emboli ve derin ven trombozu insidansında artış mevcuttur [71]. Ayrıca artmış D-dimer seviyelerinin kötü prognozla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir [5]. 25 çalışma ile 5350 hastayı kapsayan bir meta-analizde D-dimer düzeyi yüksek olan vakaların mortalite oranının yüksek olduğu tespit edilmiştir [6]. 138 hastadan oluşan bir çalışmada yoğun bakımda takip edilen (36 hasta ve D-dimer ortalama değeri: 414 mg/L) ve yoğun bakımda takip edilmeyen (102 hasta ve D-dimer ortalama değeri: 166 mg/L) iki hasta grubunun ortalama D-dimer değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttur [72].

Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Bir hidrojen aktarıcı enzim olan laktat dehidrogenaz, L-laktatın pirüvata oksidasyonunu katalizler. Vücuttaki tüm hücrelerin sitoplazmasında bulunur. Dokudaki konsantrasyonu, serum konsantrasyonundan yaklaşık 500 kat fazla

olmasından dolayı, doku hasarında enzim dolaşıma karışır ve serum seviyelerinde belirgin artış olur [7]. Laktat dehidrogenaz için cut-off değeri 240 U/L' dir. Ciddi enfeksiyonlar sitokin aracılı doku hasarına ve LDH salınmasına sebebiyet verir. Serumdaki LDH seviyesinin COVID-19 vakalarında artmasının sebebi ise ağır seyreden COVID-19 vakalarında oluşan sitokin fırtınasıdır.

9 çalışma ve 1532 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde kötü prognoza sahip hastalarda 6 kat, mortal seyreden vakalarda ise 16 kat daha yüksek LDH değerlerinin saptandığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada hastaların ilk başvurularındaki LDH değerlerinin hastalığın prognozu hakkında erken bilgi verebileceği ve risk sınıflandırması yaparken yardımcı olabileceği belirtilmiştir [8].

C- Reaktif Protein (CRP)

CRP 1930' da Tillett ve Francis tarafından pnömonili hastaların serumunda keşfedilmiştir. Pnömonokok bakterilerinin kapsülündeki karbonhidrata karşı üretilen antikorla reaksiyona giren bir madde olarak hastaların serumunda tespit edilmiştir [73]. İnflamasyona sekonder olarak karaciğerden sentezlenen, pentamerik yapıda bir proteindir. İnflamatuar sürecin başlarında, IL-6 CRP'nin transkripsiyonundan sorumlu geni indükler ve böylece bu pentamerik yapıdaki proteinin sentezi başlamış olur [74].

CRP, hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Patojenlere ve hasarlı hücrelere tutunarak bu yapıların makrofajlarca tanınmasını ve temizlenmesini sağlarlar. Klasik kompleman yolunu aktive ederler ve ayrıca Fc reseptörleri aracılığıyla fagositik hücreleri aktive edebilirler. CRP enfeksiyöz sürecin başlangıcında hızla yükselir ve sonrasında enfeksiyon kontrolü sağlandığında serumdaki seviyeleri düşer. Ancak kronik enfeksiyonlar ve kronik inflamatuvar durumlarda da CRP seviyeleri yüksek ölçülebilir. Klinik uygulamalarda CRP'nin normal sınır değerleri 0-5 mg/L'dir [75].

CRP seviyelerinin yorumlanması:

3 mg/L'den az; normal (çoğu sağlıklı yetişkinde görülen seviye).

3 ila 10 mg/L; normal veya minör yükseklik (obezite, gebelik, depresyon, diyabet, soğuk algınlığı, diş eti iltihabı, periodontitis, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi ve genetik polimorfizmlerde görülebilir).

10 ila 100 mg/L; orta yükseklik (RA, SLE veya diğer otoimmün hastalıklar, maligniteler, miyokard enfarktüsü, pankreatit ve bronşit gibi sistemik inflamasyon).

100 mg/L'den fazla; belirgin yükselme (akut bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, sistemik vaskülit ve majör travma).

500 mg/L'den fazla; şiddetli yükselme (akut bakteriyel enfeksiyonlar) [76].

Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin 116 amino asitten oluşan ve kalsitoninin öncü maddesi olan bir proteindir. İlk olarak 1993 yılında serumda bakteriyel enfeksiyonun belirteci olarak tespit edilmiştir. Monoklonal immünradyometrik analizle kanda ölçülmektedir [77]. Öncüsü olduğu kalsitonine tiroid bezinin nöroendokrin C hücreleri tarafından işlenir ve kan akımına salınır [78]. Prokalsitoninin kandaki ortalama yarılanma ömrü 22-29 saattir. Normal laboratuvar referans değeri 0,1- 0,5 ng/ml'dir. Bakteriyel bir enfeksiyon başladıktan yaklaşık 4 saat sonra prokalsitonin seviyesi yükselmeye başlar, yaklaşık 6 ila 12. saatinde pik yapar. Prokalsitoninin sentezini indükleyen başlıca faktörler arasında bakteriyel endotoksinler, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler sayılabilir [79]. Viral enfeksiyonların çoğunda prokalsitonin sentezi indüklenmez. Bunun sebebinin ise büyük olasılıkla interferon- γ gibi TNF- α sentezini inhibe eden sitokinlerden kaynaklandığı düşünülmektedir [80].

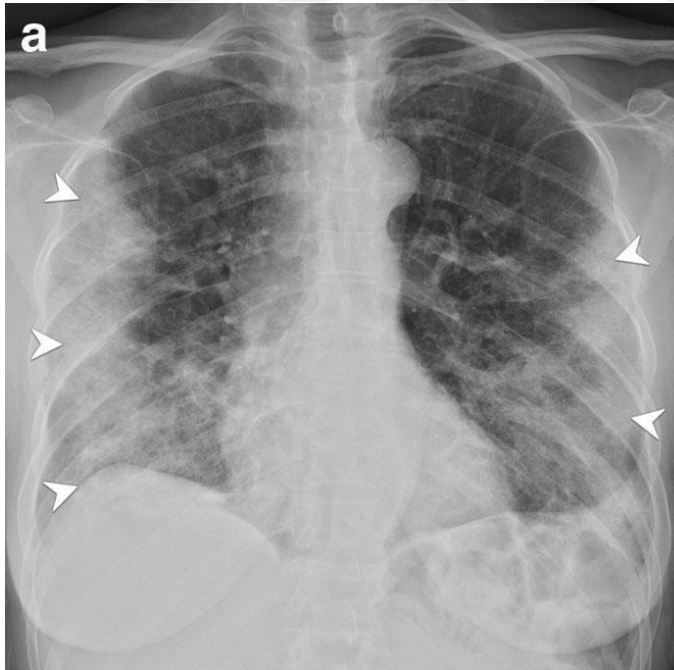
Prokalsitonin her bakteriyel enfeksiyon sonrasında yükselmeyebilir ve hatta her bakteriyel enfeksiyonda aynı oranda yükselmeyebilir. Streptococcus pneumoniae veya Haemophilus influenzae gibi tipik bakteriler, prokalsitoninde atipik bakterilere göre daha fazla artışa neden olma eğilimindedir [81]. İnflamasyonun azalması ile prokalsitonin seviyeleri hızlı ve öngörülebilir bir şekilde düşer. Pik yaptıktan 24-36 saat sonrasında prokalsitonin seviyesi %50 azalır [82].

Alt solunum yolu enfeksiyonlarında prokalsitoninin kullanımı antibiyoterapiye rehberlik etmek ve tanısal belirsizliği gidermek için klinik muhakemeye yardımcı olmaktadır. Prokalsitoninin klinik uygulamalara dair en büyük katkısı, toplum kökenli pnömoni vakalarında antibiyotik tedavisinin uygun ve en erken sürede sonlandırılmasına yardım etmesidir. Tanımlanmış prokalsitonin eşiklerine dayanarak antibiyotik tedavisinin kesilmesinin, olumsuz sonuçlar olmaksızın antibiyotik kullanımını azalttığı gösterilmiştir. Prokalsitonin seviyeleri 0.5 ng/mL'nin altına düştüğünde antibiyotik tedavisini erken sonlandırmayı

düşünebiliriz (veya başlangıç değeri > 5 ng/mL ise maksimum seviyesinden % \geq 80 azalır ise). Klinik uygulamalar arasında bazı farklılıklar olmasına rağmen, antibiyotik tedavisinin erken sonlandırılması için genellikle 0.25 ng/mL gibi daha düşük bir eşik kullanan merkezler de mevcuttur [83].

2.1.9. Görüntüleme Bulguları

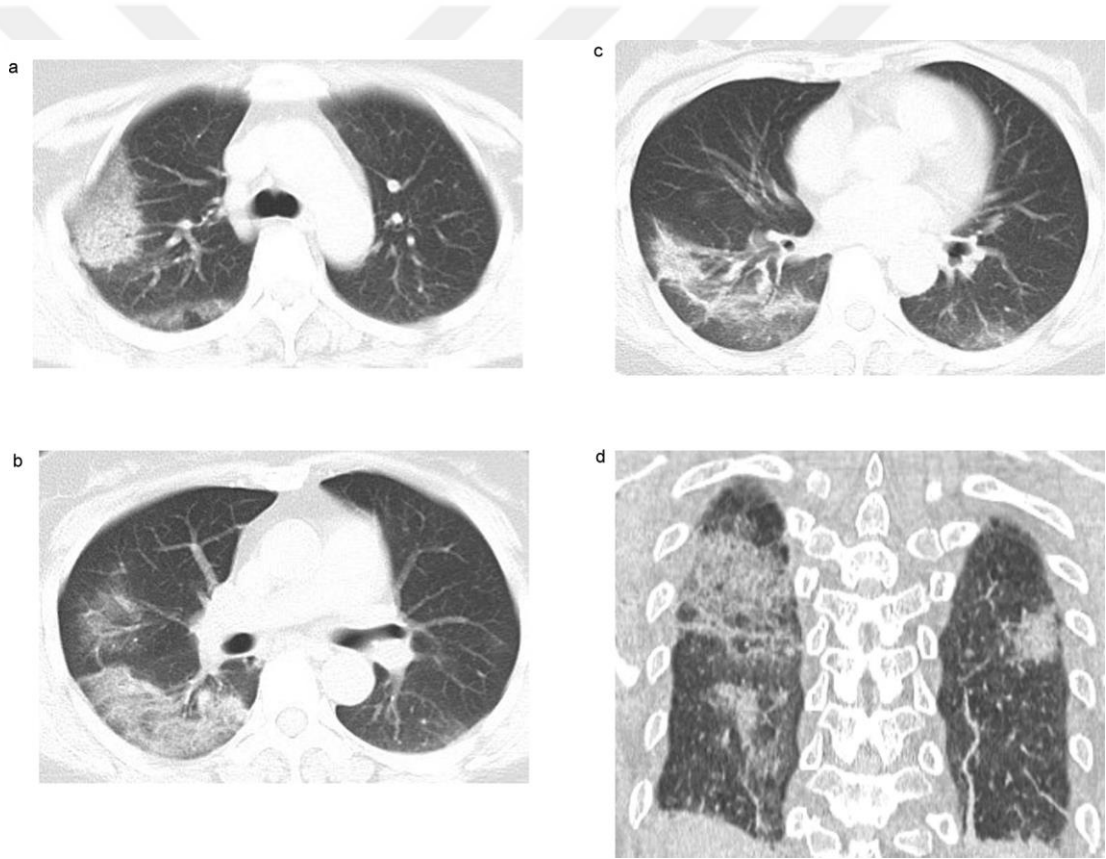
COVID-19 hastalarında erken dönemde direkt grafide anormal bulgu saptanmayabilir. Hastalığın seyrinde akciğer tutulumu mevcut ise erken dönemde oluşan minimal buzlu cam dansiteleri direkt grafilerde bulgu vermez. Yapılan çalışmalarda semptom başladıktan yaklaşık 10-12 gün sonra akciğer tutulumu artıp en üst seviyeye ulaşmaktadır. Akciğer grafisindeki yaygın anormal bulgular; bilateral periferik alanları ve alt zonları tutan konsolidasyon alanları ve buzlu cam dansiteleridir (Şekil 2). Hong-Kong’ da yapılan 64 hastalık bir seride, hastaların %20’ sinde hastalığın seyrinde akciğer grafisinde herhangi bir anormallik saptanmamıştır [84].



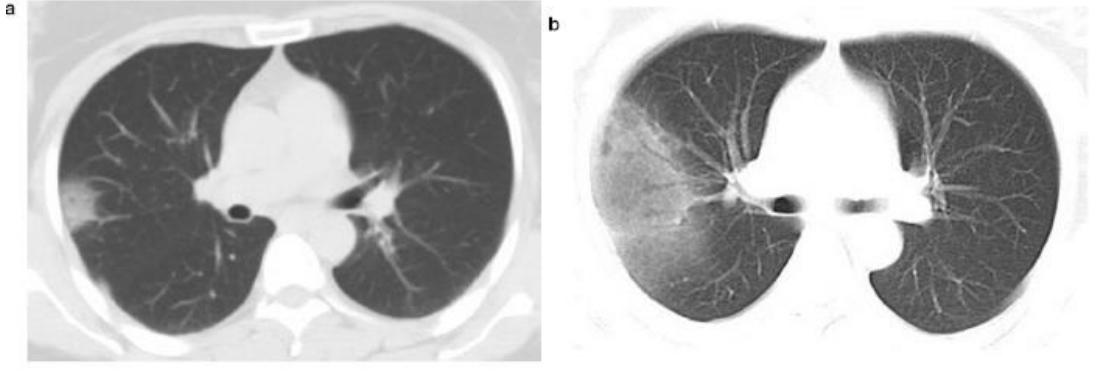
Şekil 2. Buzlu cam dansitesi ve konsolide alanlar olan akciğer grafisi [85]

Radyolojik bulgularla kesin tanıya ve etiyolojiye ulaşmak mümkün değildir. İmmünsüprese hasta gruplarında, iyileşmenin aksadığı ve tedavilere geç yanıt alınan

olgularda veya pnömoni komplikasyonlarından şüphelenildiği durumlarda akciğer BT görüntülerine ihtiyaç duyulur. BT bu gibi durumlarda altın standart görüntüleme yöntemidir. Viral pnömonilerde de akciğer grafilerinin sınırlı etkinliği sebebiyle BT altın standart görüntüleme yöntemidir [86]. 1014 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada COVID-19 tanısında BT'nin %97 sensitiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Bunun yanı sıra aynı çalışmada, RT-PCR testinin sensitivitesi ise %60-70 olarak saptanmıştır [60]. İtalya'da yapılan ve 158 hastanın dahil edildiği bir çalışmada BT'nin COVID-19 tanısı için sensitivitesinin %97 spesifitesinin de %56 olduğu saptanmıştır. Şekil 3'te COVID-19 pnömonisi olan bir hastanın akciğer BT görüntüleri verilmiştir.



Şekil 3. COVID-19 Pnömonisi Olan 45 Yaş Erkek Hastada Bilateral Yama Tarzında Konsolide Alanlar ve Buzlu Cam Dansiteleri [87]



Şekil 4. Ateş ile Başvuran 41 Yaş Kadın Hastanın Başvuru ve 3. Gün Akciğer Tomografileri [87]

Şekil 4’te akciğer BT görüntüleri verilen hasta; ateş şikayeti ile hastaneye başvurmuş ve BT’de sağ akciğer üst lobda buzlu cam dansiteleri görülmüştür. Aynı gün alınan RT-PCR testi negatif sonuçlanmıştır. 2 gün sonra çekilen BT’inde akciğer tutulumunda artış tespit edilmiş ve 3 gün sonra tekrarlanan RT-PCR testi pozitif gelmiştir [87].

COVID-19 tanılı hastaların akciğer BT bulgularını değerlendiren çalışmaların yapılan derlemesinde anormallikler arasında:

- Buzlu cam alanları %83
- Komşu plevrada kalınlaşma %52
- İnterlobüler septal kalınlaşma %48
- Hava bronkogramları %46 oranında saptanmıştır.
- Daha az oranda görülen bulgular ise üst üste yerleştirilmiş septal kalınlaşma ile buzlu cam opasifikasyonları, bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopati olarak saptanmıştır [88].

2.1.10. Tedavi

COVID-19 tedavisinde faydası gösterilmiş ve dünya çapında kullanılan bazı ajanlar mevcuttur. Fakat etkinliği kesinleşmiş, tedavide kabul görmüş bir ilaç henüz bulunamamıştır. Bu konuda çalışmalar sürmektedir. Hastalığın klinik yönetimi enfeksiyonun önlenmesi, kontrolü ve gereklilik halinde oksijen ve solunum desteği ile destekleyici bakımı içermektedir.

Favipiravir

Bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisi için kullanılan, RNA virüslerindeki RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimini selektif inhibe eden bir antiviral ajandır. Inflenzanın yanı sıra arenavirüs, bunyavirüs, flavivirüs ve filovirüs türleri üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir [89]. Wuhan ve Shenzhen’de favipiravir tedavisi verilen 340 hastanın semptomlarının gerilediği ve ateş süresinin kısaldığı saptanmıştır. Favipiravir her ne kadar semptomları hafif olan hastaların tedavisinde faydalı olsa da ağır klinik bulguları olan hastalarda aynı sonuçları gösterememektedir [90].

T.C. Sağlık Bakanlığının yayınladığı COVID-19 tedavi rehberinde favipiravir için 5 günlük tedavi süresi önerilmektedir. İlk gün yükleme olarak 2x1600 mg ve sonrasındaki günlerde 2x600 mg olacak şekilde tedavi protokolü oluşturulmuştur.

Klorokin/Hidroksiklorokin

SARS-CoV2’nin tedavisine dair ilk yapılan çalışmalarda pozitif sonuçlar elde edilmesi nedeni klorokinler dünya çapında dikkat çekmiştir. Klorokinler muhtemelen enfekte hücredeki endozom kompartmanlarında asiditeyi düşürdüğü için viral replikasyonu durdurmaktadır. Ek olarak ACE-2 reseptörlerinin terminal glikolizasyonunu bozarak SARS-CoV2’nin hücre içine penetrasyonunu engeller. Ex-vivo yapılan çalışmalarda klorokinlerin virüsleri zayıflattığı öngörülse de efektif dozun çok yüksek olması gerektiği saptanmış ve bu yüksek dozun intoksikasyonlara neden olacağı düşünülmüştür. Klorokinler, güvenlik sorunları olması nedeni ile DSÖ tarafından COVID-19 tedavi protokolünden çıkarılmıştır [91].

Lopinavir/Ritonavir

Her iki ilaç proteaz inhibitörü olup, Human Immunodeficiency Virus (HIV) tip 1 için tedavi protokolünde yer almaktadır. 2003 yılında SARS enfeksiyonu açığa çıktığında antiviral tedavi için tanımlı olan ilaçlar arasında in-vitro çalışmalarda her iki ilacın SARS-CoV’a karşı inhibitör aktivitesinin olduğu saptanmıştır. Ritonavirin, lopinavir ile kombine edilip sitokrom p450 enzim inhibisyonuyla plazmadaki yarı ömrünün uzatılması hedeflenmektedir. Benzer şekilde lopinavirin yapılan in-vitro ve hayvan modelli çalışmalarında MERS-CoV’a karşı etkili olduğu tespit edilmiş ve

vaka raporlarında lopinavir/ritonavir, ribavirin ve interferon gama kombinasyonunun etkili olabileceği öngörülmüştür. Ancak yeterli insan çalışması mevcut değildir [92].

199 COVID-19 tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada iki grup oluşturulmuştur; 100 hastaya destek tedavisi verilirken 99 hastaya lopinavir/ritonavir kombinasyonu verilmiştir. Lopinavir/ritonavir tedavisinden diğer hasta grubuna göre herhangi bir fayda elde edilemediği saptanmıştır [92].

Remdesivir

Favipiravir gibi RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimini inhibe eder. Diğer nükleotid analoglarından farklı olarak birçok virüs ailesine (filoviridae, paramiksoviridae, pnömoviridae, ortokoronaviridae vb.) karşı geniş spektrumda aktivite gösteren fosforamidat yapısında bir öncü ilaçtır (prodrug). İlk olarak Ebola virüsüne karşı kullanılmıştır [93].

1062 hastanın iki gruba bölüdüğü ve 541 tanesine remdesivir (tedavinin ilk gününde 200 mg sonrasındaki 9 günde ise günde 100 mg olacak şekilde 10 günlük tedavi), 521 tanesine plasebo verildiği çift kör, randomize, kontrollü, prospektif bir çalışmada; remdesivir ile tedavi edilen grubun ortalama iyileşme süreci 10 gün iken plasebo alan grubun ortalama iyileşme süreci 15 gün olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada iki grubun 15. günde ve 29. gündeki mortaliteleri karşılaştırıldığında remdesivir tedavisi alan grubun mortalite oranının daha düşük olduğu saptanmıştır. Remdesivir tedavisi alan 532 hastanın 132' sinde advers olay yaşanırken; plasebo tedavisi alan 516 hastanın 163'ünde advers olay yaşanmıştır [94].

Konvalesan Plazma

Konvalesan plazma 20. yüzyılın başlarından beri uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bir enfeksiyon etkeni ile enfeksiyon geliştikten sonra iyileşen hastaların etkili patojene karşı oluşturduğu antikorların aferez yöntemi ile elimine edilmesi ve enfekte hastaya uygulanması işlemidir [95]. Dünyada önceden İspanyol gribi, batı nil virüsü, SARS ve Ebola'da denendiği çalışmalar mevcuttur [96].

Mart 2020' de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) geçmişteki SARS, MERS ve influenza salgınlarında immün plazma kullanıldığını vurgulayan bir tavsiye metni yayınlamıştır [97]. Günümüzde hala araştırmalar devam etmekle

beraber SARS-CoV2 ile yapılan çalışmalarda da viral yükü azalttığı ve klinik iyileştirmeyi arttırdığı ortaya çıkmıştır [98].

Deksametazon

Kortikosteroidlerin immün sistemi baskılaması nedeniyle COVID-19'da ortaya çıkan aşırı immün yanıt ve sitokin fırtınasına karşı etkili olabileceği düşünülmüştür. SARS ve MERS için yapılan araştırmalarda steroidlerin viral klirensi yavaşlattığı; aynı zamanda hastaları sekonder enfeksiyonlara açık hale getirdikleri görülmüştür [99].

Fakat COVID-19 için yapılan büyük bir çalışmadan elde edilen ilk verilere göre, düşük doz deksametazonun şiddetli COVID-19'un tedavisinde rol oynadığını göstermektedir. Tamamlayıcı oksijen veya ventilasyon desteği alan ağır hastalar için deksametazon önerilmektedir. Birleşik Krallık'ta, oksijen tedavisine ihtiyaç duyan COVID-19 tanısıyla hastanede yatan tüm hastalar için deksametazon onaylanmıştır [100].

Anakinra

Romatoid artrit ve birçok oto-inflamatuar hastalığın tedavisinde kullanılan anakinra IL-1'in rekombinant antagonistidir. Önerilen günlük dozu 1-2 mg/kg/gün'dür. Maksimum dozu 8 mg/kg olarak belirlenmiştir [101].

IL-1 ailesi fibrozis ve inflamasyonda rol oynayan temel sitokinlerdir. Sitokin fırtınası ve Macrophage Activation Syndrome (MAS) oluşumunda rol oynarlar [102]. COVID-19 hastalarında ağır pnömoni ile seyreden klinik tablolarda ortaya çıkan bu durumlarda anakinra kullanımının fayda gösterip göstermeyeceği ile ilgili çalışmalar hala sürmektedir.

Yapılan bir araştırmada; hepatobiliyer disfonksiyonu olan, DIC tablosundaki, sitopenisi olan ve hiperferritinemili hasta gruplarında anakinra tedavisinin klinik progresyonun iyileşmesinde katkısının olduğu saptanmıştır [103]. İtalya'da yapılan bir çalışmada kötü klinik tabloya sahip olan COVID-19 hastaları ve ARDS tablosundaki kritik hastalar ele alınmıştır. Bir grup hastaya standart doz anakinra 100 mg, günde iki kere subkutan olacak şekilde uygulanmıştır. Bir diğer gruba ise günde iki kere 5 mg/kg dozunda 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde yüksek doz anakinra

uygulanmıştır. 21 günün sonunda standart doz grubunda sağkalım oranı %56 iken yüksek doz grubunda %90 olarak tespit edilmiştir. Yine mekanik ventilatörden ayrılma oranının yüksek doz grubunda daha fazla olduğu saptanmıştır [104].

2.2. Yoğun Bakımda Kullanılan Skorlama Sistemleri

Yoğun bakım hastaları için skorlama sistemleri, yaklaşık olarak son 40 yıldır kullanılan ve hastane içi mortaliteyi öngörmeyi hedefleyen puanlama sistemleridir. Bu öngörü hastanın rutin olarak ölçülen verilerinin toplanması ve karşılaştırılması ile oluşur. Artmış yaş, akut hastalığın şiddeti, komorbiditeler ve acil servise başvuru sonrası yoğun bakım yatışı gibi birçok faktörün hastane içi mortalite oranını yükselttiği görülmüştür [105].

Hastaların birden fazla sistemde organ yetmezliği olabilir ya da organ yetmezliği tanısı henüz konulmamış olabilir. Bu nedenle kesin tanıya dayalı puanlama sistemlerinin kullanılması yerine, fizyolojiye dayalı puanlama sistemleri kullanılması daha uygun olacaktır. Skorlama sistemleri genellikle akronim olarak isimlendirilir [105].

Skorlama sistemleri genelde iki parçadan oluşmaktadır. Birincisi sayısal bir değer verir ve genellikle daha büyük sayısal değer daha şiddetli bir hastalık olduğunu belirtir. İkincisi ise mortalite ihtimalini gösteren bir yüzdelik değerdir [105].

Fizyolojik ölçümler kullanarak hesaplanan ve hastalık ciddiyetini gösteren; Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation= APACHE), Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score= SAPS), Mortalite Tahmin Modeli (Mortality Prediction Model= MPM), Çoklu Organ Yetmezliği Skoru (Çoklu Organ Dysfunction Score= MODS), Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru (Logistic Organ Dysfunction Score= LODS) ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score= SOFA) gibi sistemlerde, laboratuvar ve klinik değişiklikleri içeren değişkenler kullanılır. Fizyolojik ölçümlerin kullanıldığı bu skorlar, hastalığın prognozu ve mortalite riski ile paralellik gösterir [106].

Tablo 1. Yoğun Bakım Hastalarında Kullanılan Skorlama Sistemlerinin Sınıflandırılması [106]

Skorlama Sistemlerinin Sınıflandırılması
Prognostik Değerlendirme Skorları <ul style="list-style-type: none">• TISS/TESS 28 (Therapeutic intervention scoring system)• SAPS-II/III (Simplified acute physiology score)• APACHE I/II/III (Acute physiology and chronic health evaluation)• MPM-II (Mortality prediction/probability model)• GCS (Glasgow coma scale)• FOUR (Full outline of unresponsiveness)
Organ Disfonksiyonu Tanımlama Skorları <ul style="list-style-type: none">• SOFA (Sequential organ failure assesment)• MODS (Multiple Organ Dysfunction Score)• LODS (Logistic Organ Dysfunction System)• ODIN (Organ Dysfunctions and/or Infection)• TRIOS (Three Days Recalibrated Intensive Care Unit) Composite SAPS II/LODS
Travma Değerlendirme Skorları <ul style="list-style-type: none">• AIS (Abbreviated Injury Scale)• ISS (Injury Severity Score)• TS (Trauma Score)• RTS (Revised Trauma Score)• TRISS (Trauma Injury Severity Score)• ASCOT (A Severity Characterization of Trauma)
Hastalığa Spesifik Skorlamalar <ul style="list-style-type: none">• ALI ve ARDS- MURRAY akciğer hasarı skoru• Subaraknoid kanama- WFNS-Dünya Beyin Cerrahları Federasyonu skoru• Karaciğer yetmezliği- MELD (Model for End Stage Liver Disease) skorlaması• Cerrahi- POSSUM (Physiologic and Operative Severity Score) skorlama

2.2.1. Sequential Organ Failure Assesment (SOFA)

SOFA bir grup uzman tarafından sepsisin neden olduğu organ yetersizlik düzeyini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Fakat sepsis tanısı olmayan hastalarda da kullanılabildiği tespit edilince skorlama sisteminin ismin de küçük bir değişikliğe gidilerek (sepsis related yerine sequential) güncellenmiştir.

SOFA; altı sistemdeki organ yetersizliğini değerlendirmek için kullanılır. Her sistem 0 ile 4 arasında puanlandırılarak her gün değerlendirilir. 0 puan organ yetmezliği olmadığını gösterirken skorun artması kademeli olarak organ yetersizliğini ifade eder [107].

Tablo 2. Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) Skorlama Sistemi

Puan	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mm/hg	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 Solunum desteği ile	≤ 100 Solunum desteği ile
Koagülasyon Platelet 10 ³ /mm ³	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Karaciğer Bilirubin mg/dl	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	Ortalama Arter Basıncı <70 mm/hg	Dopamin≤5 mcg/kg/dk veya Herhangi bir dozda dobutamin	Dopamin 5.1-15 mcg/kg/dk veya Noradrenalin ≤0.1 mcg/kg/dk veya Adrenalin ≤0.1 mcg/kg/dk	Dopamin>15 mcg/kg/dk veya Adrenalin> 0.1 mcg/kg/dk veya Noradrenalin>0.1 mcg/kg/dk
Nörolojik GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek Kreatinin mg/dl ya da idrar çıkışı	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3.5-4.9 veya ≤500 ml/gün	≥5 veya ≤200 ml/gün

PaO₂/FiO₂: Partial Pressure of Oxygen / Fraction of Inspired Oxygen

GKS: Glasgow Koma Skoru

SOFA skoru pratikte; farklı organların yetmezlikleri arasındaki ilişki ve organ yetmezliğinin olay örgüsünün anlaşılması ile organ yetmezlik sürecinde kullanılan yeni tedavilerin etkilerinin anlaşılması ve hastanın günlük takibine katkı sağlar [107].

Yoğun bakım dışındaki kritik hastaların saptanmasında SOFA kadar kapsamlı olmayan ve 3 parametreden; soluk sayısı, tansiyon ve bilinç durumundan oluşan qSOFA adı verilen formu da mevcuttur. SOFA kadar güvenilir olmayan qSOFA

laboratuvar tetkikleri gerektirmediginden ve basit uygulanabilir oldugundan klinik pratikte sika kullanılmaktadır.

Tablo 3. Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) Skoruna G6re Mortalite Oranları

<i>Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) Skoru</i>	<i>Mortalite oranı (%)</i>
0-6	<10
7-9	15-20
10-12	40-50
13-14	50-60
15	> 80
16-24	> 90

2.2.2. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) Skoru

APACHE; Knaus, Zimmerman ve arkadaşlarının 802 hastalık bir seride yaptıkları çalışma sonucu 1981'de geliştirdikleri bir sistemdir. Yoğun bakımdaki hastaların akut hastalık derecesini ve akut hastalık 6ncesindeki sağlık durumunu objektif bir şekilde 6lmek için tasarlanmıştır. İki b6l6mden oluşmaktadır; birinci b6l6mde akut fizyoloji skoru, 7 organ sistemine ait 34 bireysel değişkeni içeren parametrelerden oluşur. 0-4 arası puanlama yapılarak hastanın ne kadar hasta olduğu tanımlanmaya çalışılmıştır. 6rnek olarak hastanın ortalama arteriyel basıncı 70-110 mmHg arasında ise 0 puan almaktadır fakat <50 mmHg ya da >160 mmHg ise 4 puan almaktadır. İkinici b6l6mde ise başvurusundan yaklaşık altı ay 6nceki fonksiyonelliği, 6retkenliği ve aldığı tıbbi desteği g6zden geçirerek hastanın medikal geçmişi değerlendirilir. Belirli sayıdaki sorularla hastanın kronik sağlık durumu değerlendirilir. A, B, C, D harfleri ile skorlanır. Skor A ise hastanın tıbbi geçmişinin temiz olduğunu ve kronik hastalığının olmadığı, D ise tedavi edilemeyen farklı seviyelerde kronik hastalığlarının bulunduğu belirtilir [108].

Tablo 4. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) Skorlama Sistemi

A. Fizyolojik skor	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
<i>Vücut Isısı (°C)</i>	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
<i>Ortalama arter basıncı (mmHg)</i>	≥160	130-159	110-129		70-109	50-69	50-69	40-54	≤49
<i>Kalp hızı/dk</i>	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≥39
<i>Solunum Sayısı/dk</i>	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≥5
<i>Oksijenizasyon A-aDO₂ veya PaO₂(mmHg) a. FiO₂ ≥0.5, A-a DO₂ b. FiO₂ <0.5, PaO₂</i>	≥500	350-499	200-349		<200 <70	61-70		55-60	<55
<i>Arteriyel pH</i>	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
<i>SerumHCO₃(mmol/l)</i>	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
<i>Serum Na⁺⁺(mmol/l)</i>	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
<i>Serum K⁺(mmol/l)</i>	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2.5
<i>Serum Kreatinin (mg/dl) ABY'de skor 2x</i>	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
<i>Hematokrit (%)</i>	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
<i>Lökosit (1000/mm³)</i>	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
<i>Glasgow koma skoru (GKS) puan= 15- gerçek GKS</i>									
B. Yaş puanı: (yıl) ≤44=0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74=5 puan, ≥ 75= 6 puan									
C.Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immüsupresyon varsa* a) opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta = 5 puan, b) elektif postoperatif hasta = 2 puan									
*Hepatik: biyopsiyle tanımlanan siroz, buna bağlı GİS kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma; Kardiyovasküler: İstirahatte anjina ve kardiyak semptomlar; Solunumsal: Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstruktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polisitemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon; Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi; İmmüsupresyon: İmmüsupressör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma, AIDS gibi hastalıklarda).									

APACHE skorlama sistemine 1985'te güncelleme getirilerek daha basit ve uygulanabilir bir hale getirilmiştir. Önceden akut fizyoloji ve kronik sağlık olarak iki bölüme ayrılan sisteme bir de yaş bölümü eklenerek 3 komponentli bir hale getirilmiştir. APACHE'deki fizyolojik parametreler de sadeleştirilerek 34'ten 12'ye indirilmiştir. Cilt testi, serum osmolaritesi, laktik asit düzeyi gibi parametreler çıkarılmış, serum Blood Urea Nitrogen (BUN) yerine kreatinin, bikarbonat yerine arteriyel pH sisteme dahil edilmiştir. Serum albümin, glukoz düzeyi ve santral venöz basınç gibi tedaviden etkilenen bazı parametreler ise önemini yitirmiş ve sistemden çıkarılmıştır. Bazı parametrelerin puan ağırlıkları değiştirilmiş, GKS daha önemli hale gelmiş ve akut renal yetmezlik durumunda serum kreatinin değerinin aldığı puan iki katına çıkarılmıştır [109].

1998'de APACHE III olarak güncellenen skorlama sistemine hastanın nereden geldiği eklenmiş ve tanı kısmı genişletilmiştir. Hematolojik maligniteler ve HIV kronik sağlık kısmına eklenmiştir. Ancak APACHE III'ün kullanımı için yazılım gerektiğinden APACHE II'den daha az kullanılmaktadır [110].

2006 senesinde ise son güncellemesini alarak APACHE IV yayınlanmıştır. Akut fizyoloji kısmı APACHE III ile aynı kalırken kronik sağlık kısmına ilk 24 saat içinde ventilatör ve trombolitik tedavi ihtiyacı, giriş tanısı ile daha önceki yatış süresi ve özellikleri eklenmiştir [111].

2.3. Hipotermi

2.3.1. Termoregülasyon

Ön hipotalamusta bulunan termoregülatuar merkez tarafından vücut sıcaklığı regülasyonu yapılır ve gün içerisinde minimal farklılıklar ortaya çıkabilir. Vücut ısısı normal koşullarda $36,8^{\circ}\text{C} \pm 0,4$ 'tür [15]. Vücut ısısı cinsiyete ve mevsime bireysel değişkenlere bağlı olarak da değişebilir. Vücudun değişik bölgelerinden yapılan ölçümler arasında da farklılıklar olabilir. Aksiller bölge ve ciltten ölçülen ısı, yüzey ya da periferik ısı olarak adlandırılırken; timpanik membran, pulmoner arter, distal özefagus, nazofarenks ve rektum ısıları merkez, santral, kor ya da derin ısı olarak adlandırılır. Oral ve aksiller ısı, pulmoner arter ısısından $0,4-0,7^{\circ}\text{C}$ daha düşüktür. Özefageal ısı, pulmoner arter ısısına eşdeğer, rektal ve mesane ısısı $0,25^{\circ}\text{C}$ daha

yüksektir. Nazofarengial ve timpanik membran ısı değerleri beynin hipotalamik ısını vermektedir [112].

Vücut ısısının düzenlenmesinde hipotalamus ile birlikte santral ve periferik vasküler sistemler görev alan temel yapılardır. Kaslar, deri ve endokrin sistem de vücut ısısının düzenlenmesinde yer alan diğer yardımcı yapılardır. Vücut ısısı tespit edilirken genellikle aksiller bölgeden ölçümler yapılmaktadır. 35°C'nin altındaki ısıları göstermede yeterli olmadığından ötürü klinik pratikte merkez ısı ölçümleri daha sağlıklı olur. Merkez ısı (kor ısı) için en doğru ölçüm, intravezikal, rektal veya özefagus probu olan termometreler kullanarak yapılan ölçümlerdir. Klinik pratikte sıklıkla timpanik membran, rektum ve özefagus termometreleri kullanılır [113, 114].

Vücut ısısının regülasyonu 3 aşamada gerçekleşir:

1. Afferent termal duyu algılaması
2. Santral regülasyon
3. Efferent yanıtlar

Termoregülasyon, hipotalamus ve cilt yüzeyinden çok beynin hipotalamus dışındaki bölgesini, derin abdominal dokuları ve spinal kordu da içeren birçok sinyale göre düzenlenmektedir [115]. Santral sinir sistemindeki ısı reseptörlerinin yeri tam olarak bilinmemektedir. Hipotalamustaki preoptik alanda reseptör görevini üstlenen birçok nöron olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca orta beyindeki retiküler formasyonda, septumda ve hipotalamusta soğukla karşılaşınca deşarjları artan az sayıda nöronun varlığı da tespit edilmiştir [116].

Pek çok assendan termal bilgi anterior spinal korda spinotalamik traktus ile taşınır fakat termal bilgilerin taşınmasında tek bir spinal traktus yeterli değildir. Termoregülatuar yanıtın engellenmesi için bütün anterior spinal korda zarar verilmesi gerekir [115, 116].

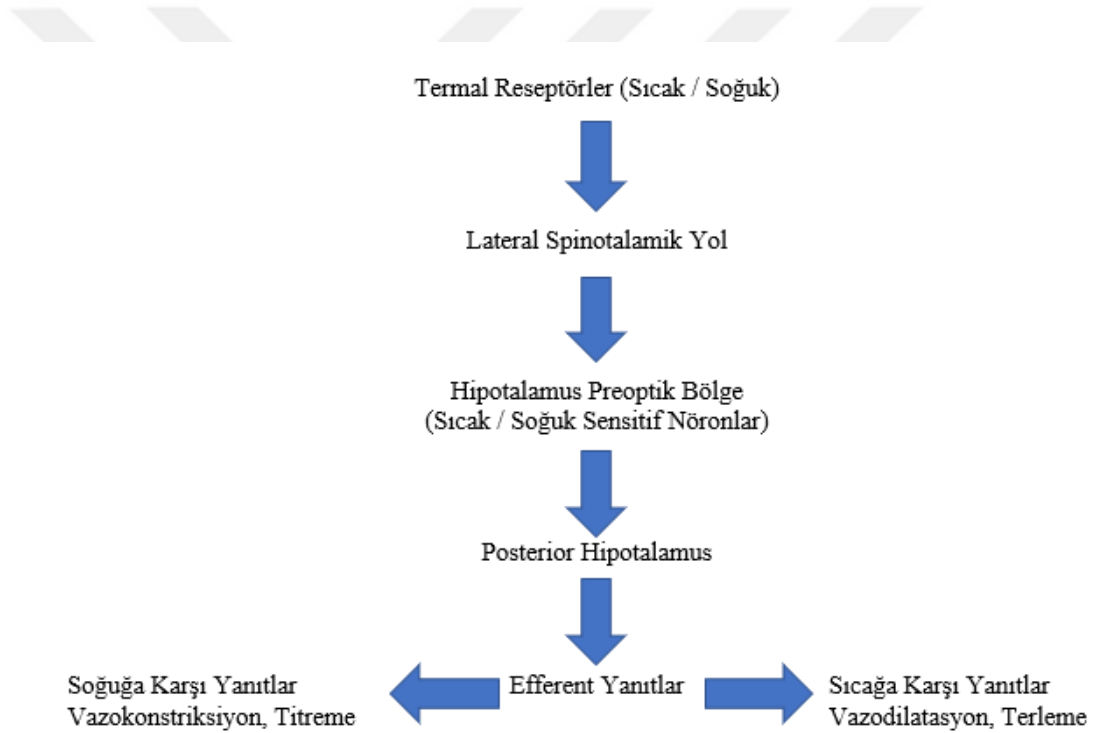
Vücudun ısı değişikliklerine gösterdiği yanıtlar vazomotor sistem üzerindedir. Vazodilatasyon ve terleme ile vücut ısısı azaltılmaya çalışılırken, vazokonstriksiyon ve titreme ile de vücut ısısı artırılmaya çalışılır. Ayrıca sempatik sinir sisteminin uyarılması ve tiroksin sekresyonu gibi metabolik olaylarla da vücut ısısını artırmaya yönelik cevap oluşturulur [116, 117].

Soğuk ortamda vücut; kas aktivitesini artırıp titremesiyle, açlık hissi açığa çıkması sonucu gıda alınmasıyla ve katekolamin düzeyinde artış ile ısı oluşumunu

arttırırken vazokonstriksiyon, örtünme, kıvrılma ve piloereksiyon ısı kaybını azaltır. Damarların katekolamin deşarjına karşı sensitivitesi artar. Titreme ile spontan, senkron olmayan ve rastlantısal kas kasılmaları meydana gelir ve bazal metabolik hızı artar. Titreme hipotalamus tarafından kontrol edilir ve oksijen tüketimi ile karbondioksit üretimini arttırır [118].

Sıcak ortamlarda ise vücut, cilt damarlarının genişlemesi, terleme ve solunumun hızlanması sonucu ısı kaybını arttırırken; Thyrotrophin Stimulating Hormone (TSH) salgısının azaltılması, hareketlerin kısıtlanması ve iştahsızlık ile ısı üretimini azaltır [118].

Vücut ısısının regülasyon basamakları Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. Vücut Isısının Regülasyon Basamakları

Hipotermi durumunda genellikle enerji gereksinimi daha az olan vazokonstriksiyon, metabolik olarak daha çok enerji gerektiren titreme gibi yanıtlardan önce açığa çıkar. Kas gevşetici uygulanması durumunda tolere edilebilecek ısı aralığı azalacaktır. Normalde soğğun sebep olduğu dürtülerle açığa çıkan uygun giysi giyinme, ortam ısısının düzeltilmesi, pozisyon ya da hareket gibi

eylemler ısının düzenlenmesinde en önemli etkin mekanizmalardır. Azalmış kas kitlesi, nöromusküler hastalıklar ve kas gevşeticilerin tümü titremeyi baskılar ve titreme eşik ısını düşürür [116].

2.3.2. Hipotermi Patofizyolojisi

Vücut ısısının 36°C'nin altına düşmesi hipotermi olarak kabul edilir [10]. Hipotermi; hafif (32-36°C), orta (28-32°C), derin (16-27°C), çok derin (6-15°C) ve ultra derin (<5°C) olarak sınıflandırılmaktadır [119]. Vücuttan ısı kaybı, radyasyon (ışınlanma), kondüksiyon (iletim), konveksiyon (hava hareketi) ve evaporasyon (buharlaştırma) mekanizmaları ile gerçekleşir.

Vücut sıcaklığı, ısı kazancı ve kaybı arasında olan dengeden dolayı sabit bir aralıkta tutulmaktadır. Çocukların yetişkinlere oranla vücut alanlarının fazla olması ve yaşlıların titreme fonksiyonlarındaki kaybı nedeniyle hipotermiye yatkınlıkları vardır [113, 114]

Hipoterminin gelişmesine neden olan üç temel faktör vardır. İlk olarak çevresel sebepler, alkol ve ilaç kullanımı, enfeksiyon, cilt hastalıklarına bağlı olarak vazodilatasyon gelişmesi sonucu ve yanıklar sebebiyle ısı kaybı artarak hipotermi gelişir. İkincil olarak hipotiroidizm, hipopitüitarizm, hipoglisemi, hipoadrenalizm gibi endokrinolojik hastalıklar, hipotalamustaki lezyonlar ve yaş gibi nedenlerden dolayı ısı üretiminin azalması sonucu hipotermi gelişir. Son olarak pankreatit, barsak perforasyonu, pnömoni ve akut böbrek yetmezliği gibi altta yatan bir hastalık hipotermiye neden olabilir [120].

Termoregülasyonda vücut çok katmanlı bir yapı olarak ele alınmalıdır. En üstteki tabaka deri, subkutan dokular ve termoreseptörlerden oluşmaktadır. Isı değişiminin yapıldığı en önemli katmandır. Sıcaklık kan akımıyla, nemle, havanın ısıyla ve havanın hızıyla birlikte değişkenlik göstermektedir. Orta katman kas, kemik dokudan oluşur ve normalde sıcaklık üretimi için olan katkıları daha azdır. Ancak kor sıcaklığın düştüğü durumlarda titreme ile yüksek miktarlarda ısı açığa çıkarabilirler. En içteki katman ise visseral organlardır [121].

Hipoterminin kardiyovasküler sistem üzerinde miyokard depresyonu ve iskemi, vasküler rezistansın artması, efektif kan volümünün azalması, kan viskozitesi ve koagülopatinin artması, ventriküler aritmi gibi etkileri olabilir. Alveolar ventilasyonun azalması, alveolar ödem ve ölü boşlukta artışa neden olması ile

solunum sistemi üzerindeki etkilerini gösterir ve hipotalamik disfonksiyon, serebral kan akımının azalması ve mental durumun bozulması ile de nörolojik sistem üzerindeki etkilerini gösterir [115].

Hipotermide bazal metabolizma hızı düşecek ve vücuda alınan oksijen miktarı azalacaktır. Oksijen alımının azalmasından dolayı karbondioksit üretimi artacak ve solunum baskılanacaktır. Kardiyovasküler sistemde kalp hızı ve kardiyak debide azalma açığa çıkacaktır. Hipoterminin başlangıcında tansiyon yükselecek fakat sonrasında miyokardiyal iletinin bozulması ve irritabilite sonucu hem tansiyon düşecektir hem de elektrokardiyografik değişiklikler (Osborn dalgası, T dalga inversiyonları, interval uzamaları vs.) açığa çıkacaktır. Ayrıca vücut sıcaklığını korumak için titreyen kaslar yüksek miktarda laktik asit üreteceklerdir. Hipotermik hastalarda açığa çıkan asit-baz dengesizliklerinin temelinde daha çok bu mekanizmaların yattığı düşünülüyor olsa da bu bozuklukların nedeni net olarak tespit edilmemiştir [121].

Plazma kaybı ve splenik kontraksiyon nedeniyle hematokrit seviyesi yükselir ve kanın viskozitesi artar. Lökosit ve platelet sayıları splenik, hepatik ve intravasküler sekestrasyon sonucu azalmaktadır. Hepatik sekestrasyondan dolayı ise karaciğer konjügasyon ve detoksifikasyon görevini yerine getiremez ve ilaçlar daha uzun süre dolaşımında bulunurlar [121].

Mikro sirkülasyonun bozulması ve viskozitenin artması nedeniyle merkezi sinir sistemine gelen kan akımının bozulması sonucu mental durumda değişiklikler hipotermik hastalarda görülebilir. 20°C vücut sıcaklığında elektroensefalogramda dalga aktivitesi görülmez, 30°C vücut sıcaklığında pupiller dilatedir. Periferik sinirlerdeki ileti bozukluğu nedeniyle hastalarda hiporefleksi gelişmektedir [121].

2.3.3. Hipoterminin Sepsisle İlişkisi

Ateş yüksekliği sepsisin kardinal bulgularından biri olsa da bazı hastalar ciddi enfeksiyon durumlarında hastaneye başvurusu esnasında hipotermik olabilirler [122]. Sıcaklık artışı T- hücre aktivasyonu, antikor üretimi ve makrofaj fonksiyonu gibi bazı immün fonksiyon parametrelerinin artışına sebep olur [123, 124]. Bundan dolayı febril cevabın oluşturulamaması daha kötü bir sonucun açığa çıkmasına etki edecektir. Hipotermik sepsis hastalarının mortalite oranının febril hastaların mortalite oranının iki katı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [12, 125, 126].

TNF- α , IL-6, IL-1, interferon- γ gibi proinflamatuvar sitokinler, febril cevabın oluşturulmasında en önemli görevi üstleneceklerdir. Bu sitokinler preoptik hipotalamusa komşu bölgedeki spesifik reseptörlerine bağlanırlar [127]. Burada sitokin ve reseptör ilişkisi fosfolipaz A₂ enzimini aktif hale getirir ve sonucunda siklooksijenaz yolak üzerinden plazma membranından araşidonik asidin salınmasına neden olur. Bu sitokinler siklooksijenaz ekspresyonuna direk olarak etki ederler ve prostaglandin E₂ salınmasını da artırırlar. Bu küçük lipit mediyatör; kan beyin bariyerini geçer, preoptik bölgedeki sıcaklık duyarlı nöronlara etki ederek sıcaklık kaybının azalmasına ve sıcaklık üretiminin artmasına neden olur [127, 128].

Febril yanıt oluşturamayan sepsis hastalarındaki patofizyoloji 3 temel nedene dayanmaktadır. Birincisi yeteri miktarda sitokin üretiminin yapılamaması (prehipotalamik defekt). İkincisi merkezi sinir sisteminde termoregülasyondan sorumlu anterior hipotalamustaki preoptik bölgenin fonksiyonunu düzgün şekilde yerine getirmemesi (hipotalamik defekt). Üçüncüsü ise periferik ısı üreten mekanizmaların başarısız olmasıdır (post-hipotalamik defekt) [129].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 1 Nisan 2020- 15 Eylül 2020 tarihleri arasında Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Yoğun Bakım Ünitesinde yapılmıştır. SARS-CoV2 RT-PCR testi pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları retrospektif şekilde taranarak verileri kayıt altına alınmıştır.

Çalışmamız “Helsinki Deklarasyonu” son versiyonu ve “İyi Klinik Uygulamalar Yönergesine” uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmamız için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Bilimsel Araştırma Platformundan 2020-09-16T15_10_27 belge numaralı onay alınmıştır. Çalışmamıza, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından etik kurul onayı alınmıştır (2012-KAEK-15/2170 Sayı ve 14.10.2020 Tarih) (EK-1).

Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, komorbiditeleri) ve yoğun bakımdaki yatışları sırasında ölçülen vücut sıcaklık değerleri dosyaları taranarak kaydedilmiştir. Vücut sıcaklığı izlemleri taranırken takiplerinde en az bir kere $<36^{\circ}\text{C}$ ölçüm kaydedilen hastalar hipotermik olarak değerlendirilmiştir. Yoğun bakımımızda periyodik olarak kalibrasyon ayarları yapılan Medaccu ACT8000® marka ateş ölçerler kullanılmaktadır. Vücut sıcaklığı ölçümleri her hastanın kendi hemşiresi tarafından saatlik olarak yapıp kaydedilmiştir. Her hasta için aynı marka cihaz ile timpanik membrandan ölçüm yapılmıştır. Çalışmamızda hipotermik olunan süre de araştırılarak analiz edilmiştir. Hastalar; hipotermik olanlar ve hipotermik olmayanlar şeklinde iki grup altında incelenmiştir.

Çalışmamızda hastaların yoğun bakıma giriş APACHE II skorları, ilk ve sonlanım günü (exitus, taburcu) hesaplanan SOFA skorları, yoğun bakımda takip edildikleri gün sayısı, mekanik ventilatöre bağlı kaldıkları gün sayısı, takipleri boyunca günlük bakılan WBC, lenfosit sayısı, ferritin, D-dimer, LDH, CRP, prokalsitonin düzeyleri, hastaların sonlanımı (exitus ya da servis taburculuğu), hipotermik olanların hipotermik oldukları gün ve saat sayısı, hipotermiden kaç gün sonra yoğun bakımdan çıktıkları ya da exitus kabul edildikleri kaydedilmiştir. Hastaların yatışlarının yapıldığı ilk gündeki ve sonlanımlarından hemen önceki güne kadar tetkik edilen laboratuvar değerleri kaydedilmiş, ortanca değerleri de

hesaplanmış ve istatistiksel olarak ilk gün ve son günkü değerleriyle birlikte analiz edilmiştir. Hipotermik olan ve olmayan hastaların verileri retrospektif olarak karşılaştırılmış, hipoterminin sıklığı ve klinik seyir ile ilişkisi belirlenmiştir.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya 1 Nisan 2020 – 15 Eylül 2020 tarihleri arasında yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve RT-PCR testi pozitif olan hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Takiplerinde, skorlamalarında (SOFA, APACHE II) ya da laboratuvar tetkiklerinde eksiklik saptanan hastalar çalışmaya dahil edilememiştir.

3.3. Çalışma Verisinin Düzenlenmesi ve İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılacak istatistiksel yöntemler için ayrı ayrı yapılan örneklem hesabında eşleştirilmiş gruplarda t testi için $\alpha=0,05$ ve power %80 alınarak hipotermi grubu için 17 hasta ve hipotermi olmayan grup için 17 hasta olacak şekilde toplam 34 hastanın yeterli olacağı, bağımsız gruplarda t testi için ise $\alpha=0,05$ ve power %80 alınarak hipotermi grubu için 26 hasta ve hipotermi olmayan grup için 26 hasta olacak şekilde toplam 52 hastanın yeterli olacağı belirlenmiştir. Hata payı da göz önünde bulundurularak çalışmaya hipotermi grubu için 30 hasta, hipotermi olmayan grup için 30 hasta olmak üzere toplam 60 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır.

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi için SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek, sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (min, maks) ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler için gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ise ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermediği bilinen parametreler için, gruplar arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen tekrarlayan ölçümlerin analizinde Friedman testi uygulanmıştır. Anlamlı çıkan analizlerde post hoc değerlendirmede Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Testi uygulanarak farkın hangi gruplardan oluştuğu belirlenmiştir. Bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

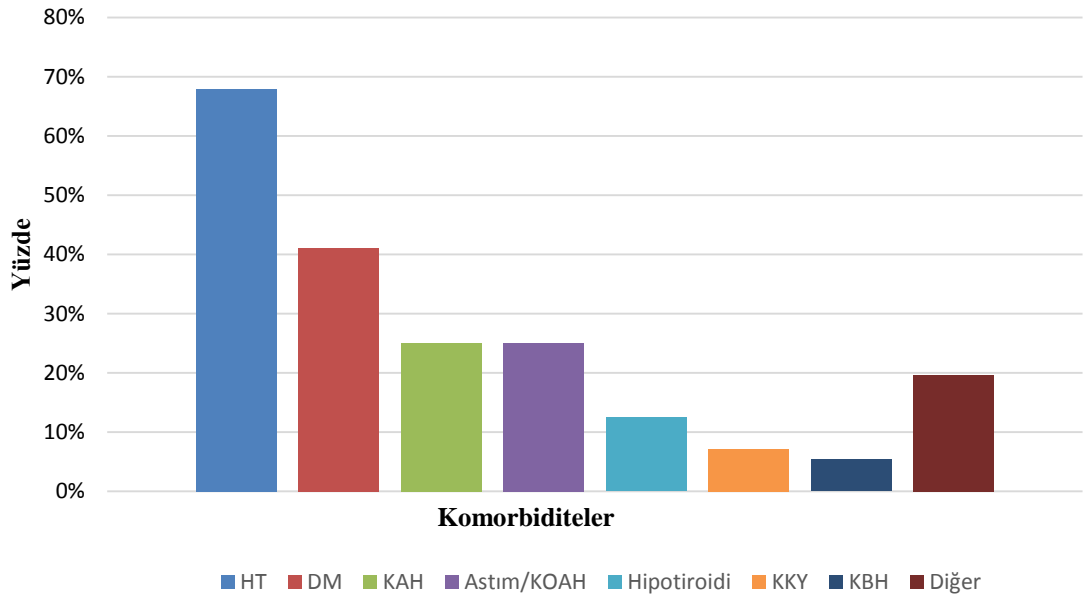
4. BULGULAR

Çalışmamızda 1 Nisan 2020 – 15 Eylül 2020 tarihleri arasında Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Yoğun Bakımında SARS-CoV2 RT-PCR pozitif olan ve yoğun bakımda takip edilen 68 hastanın dosyaları taranmıştır.

Tablo 5. Hastaların Cinsiyet ve Komorbidite Verileri

*		Sayı	Yüzde
Cinsiyet (n=68)	Erkek	46	67,65%
	Kadın	22	32,35%
Komorbidite Durumu (n=68)	Var	56	82,35%
	Yok	12	17,65%
Komorbidite (n=56)	HT	38	67,86%
	DM	23	41,07%
	KAH	14	25,00%
	Astım\KOA	14	25,00%
	Hipotiroidi	7	12,50%
	KKY	4	7,14%
	KBH	3	5,36%
	Diğer	11	19,64%

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KOA: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
*Değişkenler Sayı ve Yüzde Şeklinde Belirtilmiştir.



Şekil 6. Hastaların Komorbiditelerinin Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların 46 (%67,65)'si erkek ve 22 (%32,35)'si kadın bireylerden oluşmaktadır. Bu hastaların 56 (%82,35)'sının komorbiditesi mevcuttur. Hipertansiyon 38 (%67,86) hastada mevcut olup, en sık rastlanan komorbidite iken onu sırasıyla; diyabetes mellitus (%41,07), koroner arter hastalığı (%25), astım/ kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%25), hipotiroidi (%12,5), konjestif kalp yetmezliği (%7,14), kronik böbrek hastalığı (%5,36) takip etmiştir (Tablo 5), (Şekil 6).

Tablo 6. Hastaların Hipotermi Durumları ve Progresyonları

*		<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
Hipotermi Durumu (n=68)	Evet	37	54,41%
	Hayır	31	45,59%
Entübe Olma (n=68)	Evet	46	67,65%
	Hayır	22	32,35%
Sonlanım (n=68)	Exitus	37	54,41%
	Servise Taburcu	31	45,59%

*Değişkenler Sayı ve Yüzde Şeklinde Belirtilmiştir.

Hastaların 37 (%54,41)'sinde hipotermi gelişmiş, 31 (%45,59)'inde hipotermi gelişmemiştir. Çalışmaya dahil edilen 46 (%67,64) hasta entübe şekilde yatırılmış ya da yoğun bakım takibi sürecinde entübe edilmiştir. 22 (%32,35) hasta ise yatışı boyunca entübe olmamıştır. Hastaların sonlanımları servise devir ya da exitus şeklinde olmuştur. 37 (%54,41) hasta exitus ile sonuçlanırken 31 (%45,59) hasta servise devredilmiştir (Tablo 6), (Şekil 7,8,9).

Tablo 7. Hastaların Yaşı, Takip Süreleri ve Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Skorları

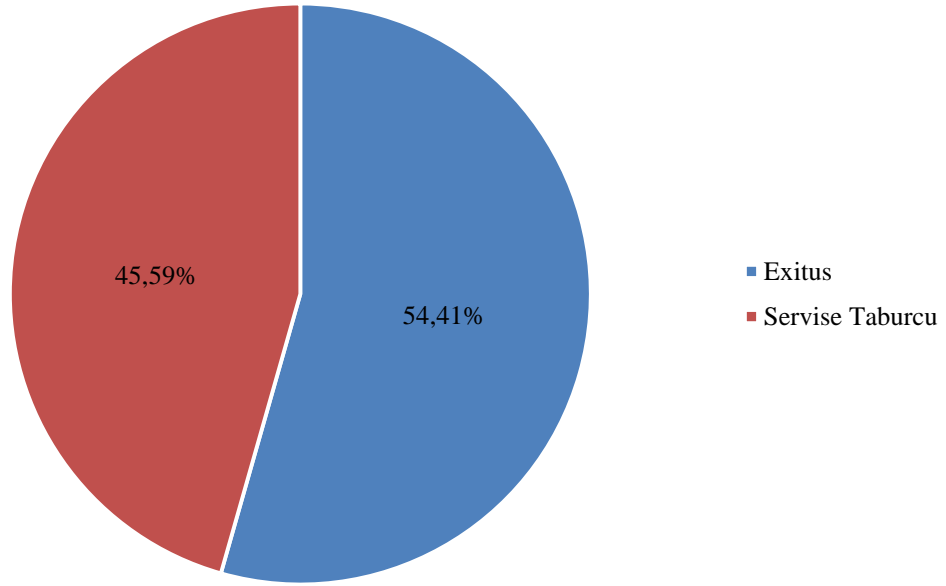
*	<i>N</i>	<i>Ortalama</i>	<i>S.S.***</i>	<i>Ortanca</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Yaş (Yıl)	68	64,31	12,72	63,50	36,00	91,00
Yatış Süresi (Saat)	68	441,18	456,77	311,00	7,00	2753,00
Yatış Süresi (Gün)	68	19,38	19,11	14,00	1,00	116,00
Hipotermi (Gün)	37	5,62	4,64	4,00	1,00	22,00
Hipotermi (Saat)	37	37,59	35,09	26,00	4,00	171,00
Hipotermi Sona** (Gün)	37	4,86	6,24	2,00	0,00	24,00
Entübe Takip (Gün)	46	20,50	20,60	16,00	1,00	116,00
Giriş APACHE II Skoru	68	17,51	8,52	16,00	4,00	54,00

*Değişkenler Sayı, Ortalama, S.S., Ortanca, Minimum ve Maximum Şeklinde Belirtilmiştir.

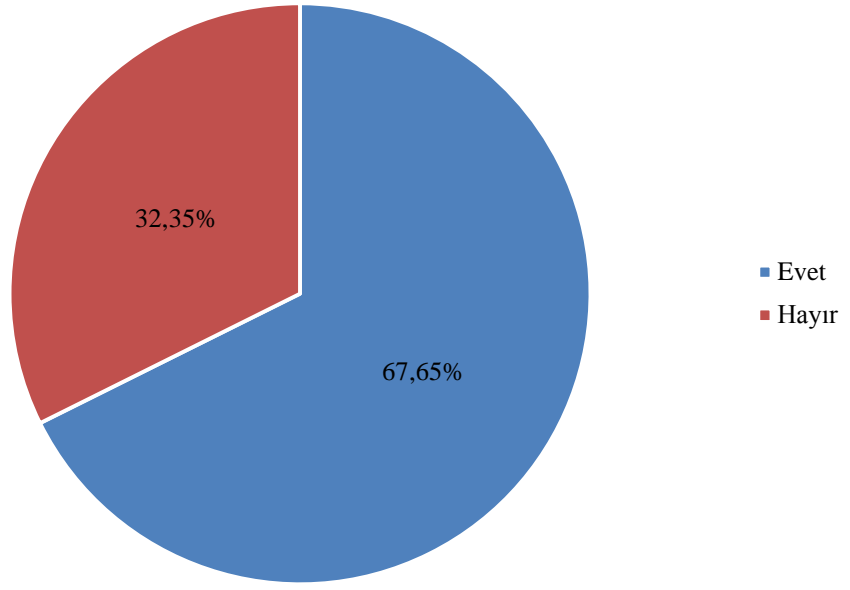
** Hipotermi Gelişiminden Sonlanıma Kadar Geçen Gün Sayısı *** Standart Sapma.

Hastaların yaş ortalaması 64.31 olurken, en genç hasta 36 ve en yaşlı hasta 91 yaşındadır. Yoğun bakımdaki ortalama yatış süresi 19,38 gün olarak ve ortalama yatış süresi 441,38 saat olarak saptanmıştır. 37 (%54,41) hastada yoğun bakımda takip edildikleri süreç içerisinde hipotermi gelişmiştir. Ortalama hipotermide kalma süreleri 5,62 gün iken 37,59 saat olarak tespit edilmiştir. En kısa hipotermide kalma süresi 4 saat ve en uzun süre 171 saattir. Ortalama entübe olarak takip edilen gün sayısı 20,50'dir. Ortalama APACHE II skoru 17,51 olarak hesaplanmış ve en düşük APACHE II skoru 4 iken en yüksek skor 54 olarak tespit edilmiştir (Tablo 7).

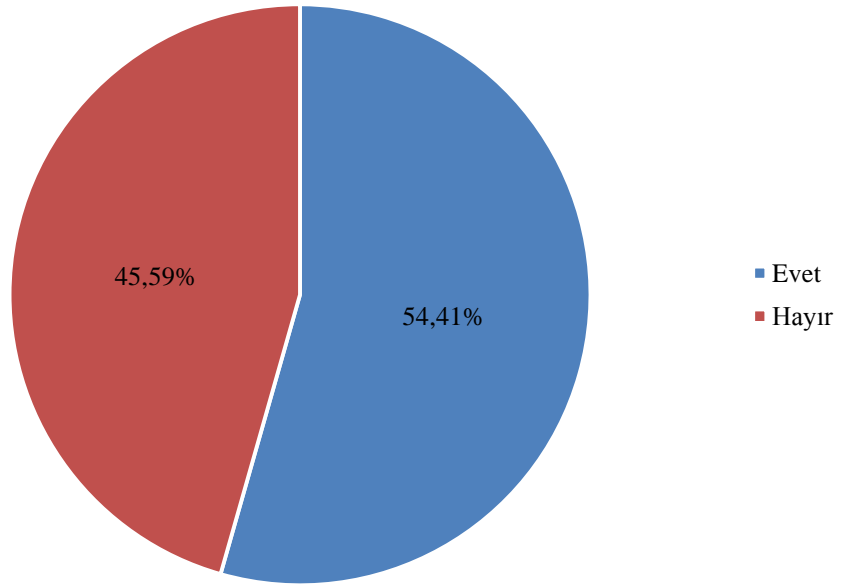
Hastaların sonlanımlarına ilişkin grafik Şekil 7'de, hastalarda entübasyon varlığına ilişkin grafik Şekil 8'de ve hastalardaki hipotermi varlığına ilişkin grafik Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 7. Hastaların Sonlanımları



Şekil 8. Hastalarda Entübasyon Varlığı



Şekil 9. Hastalarda Hipotermi Varlığı

Tablo 8. Hastaların Cinsiyet ve Komorbidite Verilerine Göre Hipotermi Varlığı

		<i>Hipotermi Varlığı</i>				<i>p</i> ***
		<i>Evet</i>		<i>Hayır</i>		
		<i>Sayı</i>	<i>Yüzde*</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde*</i>	
**						
<i>Cinsiyet</i>	Kadın	12	54,55%	10	45,45%	0,988
	Erkek	25	54,35%	21	45,65%	
<i>Komorbidite Varlığı</i>	Var	33	58,93%	23	41,07%	0,106
	Yok	4	33,33%	8	66,67%	
<i>Komorbidite</i>	Hipotiroidi	6	85,71%	1	14,29%	0,383
	KBH	2	66,67%	1	33,33%	
	HT	22	57,89%	16	42,11%	
	DM	13	56,52%	10	43,48%	
	KKY	2	50,00%	2	50,00%	
	Astım\KOAHA	7	50,00%	7	50,00%	
	Diğer	5	45,45%	6	54,55%	
	KAHA	5	35,71%	9	64,29%	

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, KAHA: Koroner Arter Hastalığı, KOAHA: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

*Satır Yüzdesi

**Değişkenler Sayı ve Yüzde Şeklinde Belirtilmiştir.

***Ki- kare Testi

Çalışmaya toplam 46 erkek ve 22 kadın hasta dahil edilmiştir. 37 hastada hipotermi gelişmiş olup bunların 12'si kadın hastalardan ve 25'i erkek hastalardan oluşmaktadır. Cinsiyete göre hipotermi gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). 56 hastanın komorbiditesi olup, 33 (%58,93)'ünde hipotermi gelişmiştir. Komorbiditesi olmayan 12 hastanın 4 (%33,33)'ünde hipotermi gelişmiştir. Oransal olarak hipotermimin en sık geliştiği komorbidite %85,71 ile hipotiroididir. Onu sırasıyla kronik böbrek hastalığı (%66,67), hipertansiyon (%57,89), diyabetes mellitus (%56,52), konjestif kalp yetmezliği (%50), astım / KOAHA (%50), diğer komorbiditeler (%45,45) ve koroner arter hastalığı (%35,71) takip etmektedir. Komorbidite varlığıyla ve hastaların komorbiditelerinin her biriyle hipotermi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ($p>0,05$), (Tablo 8).

Tablo 9. Hastaların Hipotermi Varlığına Göre Progresyonları

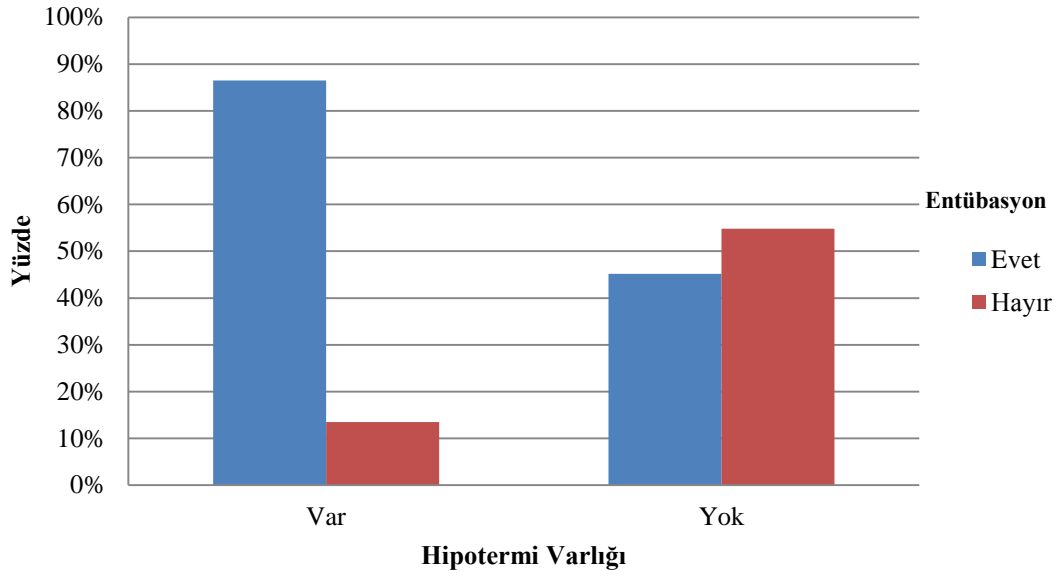
		<i>Hipotermi Varlığı</i>				<i>p</i> ***
		<i>Evet</i>		<i>Hayır</i>		
		<i>Sayı</i>	<i>Yüzde*</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde*</i>	
<i>Entübasyon</i>	Evet	32	86,49%	14	45,16%	<0,001
	Hayır	5	13,51%	17	54,84%	
<i>Sonlanım</i>	Servise Taburcu	12	32,43%	19	61,29%	0,017
	Exitus	25	67,57%	12	38,71%	

*Sütun Yüzdesi

**Değişkenler Sayı ve Yüzde Şeklinde Belirtilmiştir.

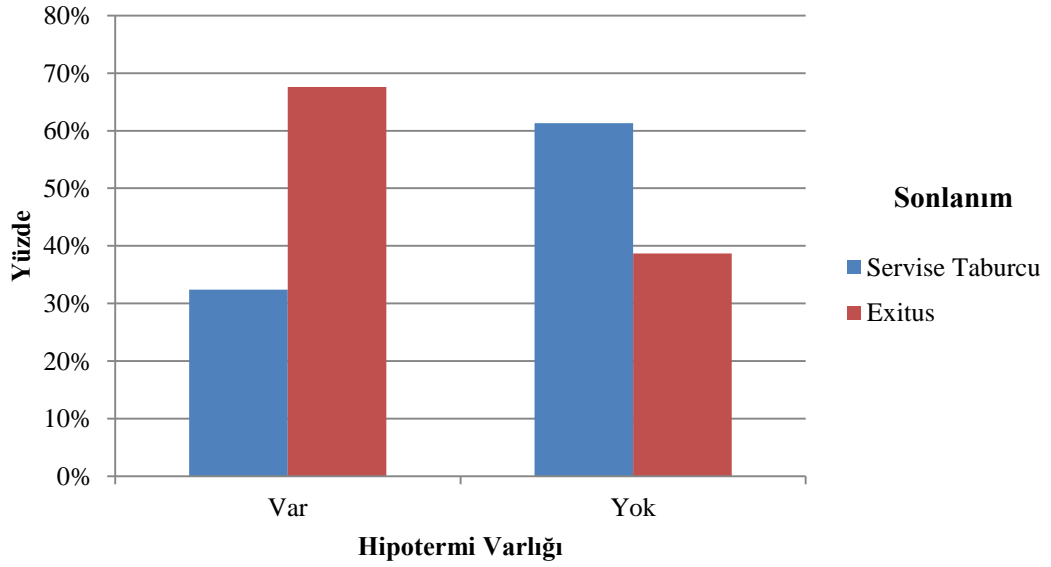
***Ki- kare Testi

Çalışmaya dahil edilen 46 (%67,64) hasta entübe şekilde yatırılmış ya da yoğun bakım takibi sürecinde entübe edilmiştir. Bu hastaların 32 (%86,49)'sinde hipotermi gelişmiş olup yoğun bakımdaki takibinde hiç entübe olmayan 22 hastanın ise yalnızca 5 (%13,51)'inde hipotermi gelişmiştir. Hastaların entübe takip edilmeleri açısından hipotermi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Toplam 37 hastanın sonlanımı exitus şeklindedir ve ex olan 37 hastanın 25 (%67,57)'inde hipotermi gelişmiş, servise devredilen 31 hastanın ise 12 (%32,43)'sinde hipotermi gelişmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların sonlanımları açısından her iki grup karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p=0,017$), (Tablo 9), (Şekil 10,11).



Değişkenler Yüzde Şeklinde Belirtilmiştir.

Şekil 10. Hipotermi Varlığına Göre Entübasyon



Değişkenler Yüzde Şeklinde Belirtilmiştir.

Şekil 11. Hipotermi Varlığına Göre Sonlanım

Tablo 10. Hastalarda Hipotermi Varlığına Göre Bazı Değişkenlerin Karşılaştırılması

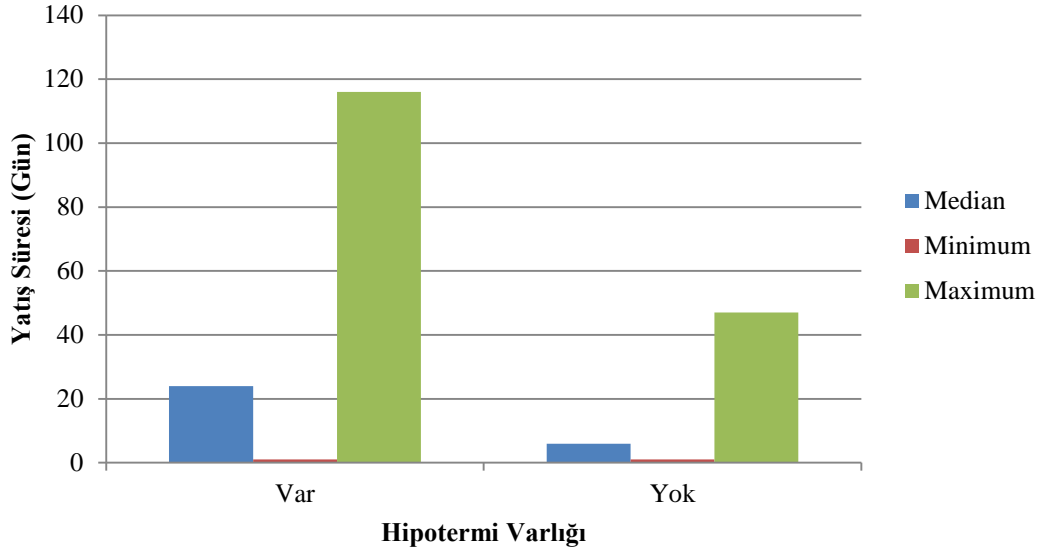
*	<i>Hipotermi Varlığı</i>								<i>p</i> ***
	<i>Evet</i>				<i>Hayır</i>				
	<i>N</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>N</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	
<i>Yaş (Yıl)</i>	37	67,00	43,00	91,00	31	61,00	36,00	88,00	0,064
<i>Yatış Süresi (Saat)</i>	37	539,00	15,00	2753,00	31	120,00	7,00	1095,00	<0,001
<i>Yatış Süresi (Gün)</i>	37	24,00	1,00	116,00	31	6,00	1,00	47,00	<0,001
<i>Entübe Takip (Gün)</i>	32	19,50	1,00	116,00	14	9,50	1,00	38,00	0,005
<i>Giriş APACHE II Skoru</i>	37	18,00	7,00	54,00	31	15,00	4,00	36,00	0,327

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

*Değişkenler Sayı, Median, Minimum ve Maximum Şeklinde Belirtilmiştir.

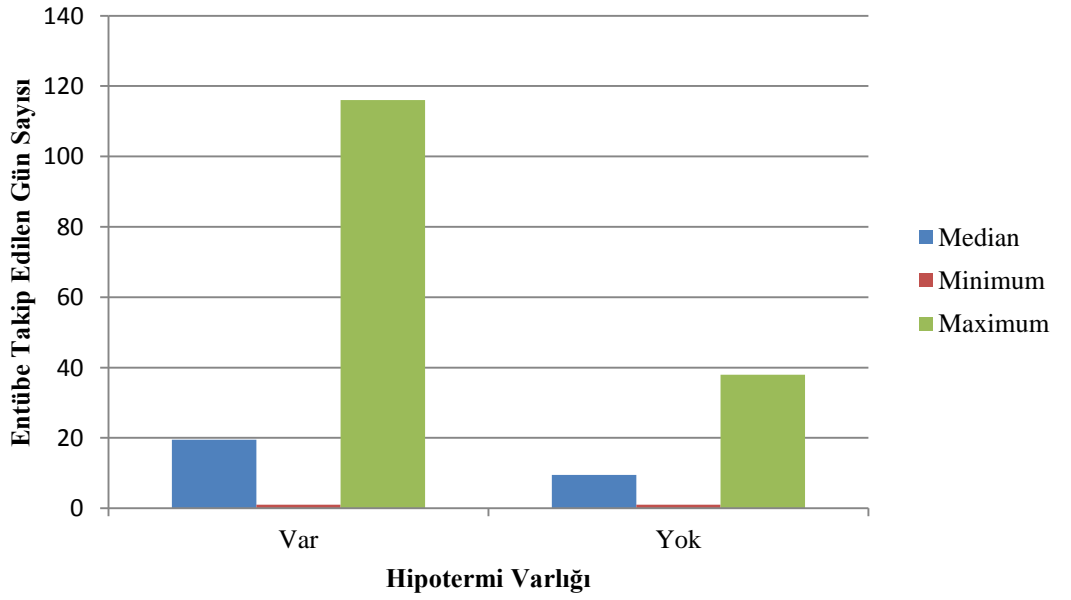
**Mann Whitney U Testi

Hipotermi gelişen hastaların ortanca yaşı 67'dir ve en küçük yaş 43 iken en yüksek yaş 91'dir. Hipotermi gelişmeyen grubun yaş ortancası 61 olup hipotermi gelişen hastalara göre daha düşüktür ancak iki grup yaş açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Hipotermi gelişen hastaların yoğun bakımda geçirdikleri ortanca süre 539 saat iken hipotermi gelişmeyen hastaların yoğun bakımda geçirdiği ortanca süre 120 saattir. Yoğun bakımda hipotermi gelişen hastalar daha uzun süre takip edilmiştir. Bu iki grup yatış süreleri açısından (gün ve saat) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Entübe takip edilen hastalarda hipotermi gelişmesi, hastanın entübe olarak takip edildiği gün sayısını artırmaktadır. Hipotermi gelişen ve hipotermi gelişmeyen gruplar; entübe takip edilen gün sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,005$). Hastaların yoğun bakıma kabul edildikleri ilk gün hesaplanan APACHE II skorlarının ortancası; hipotermi gelişen hasta grubunda 18 iken, hipotermi gelişmeyen hasta grubunda 15'tir ve bu iki grup APACHE II skorları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 10), (Şekil 12,13,14).



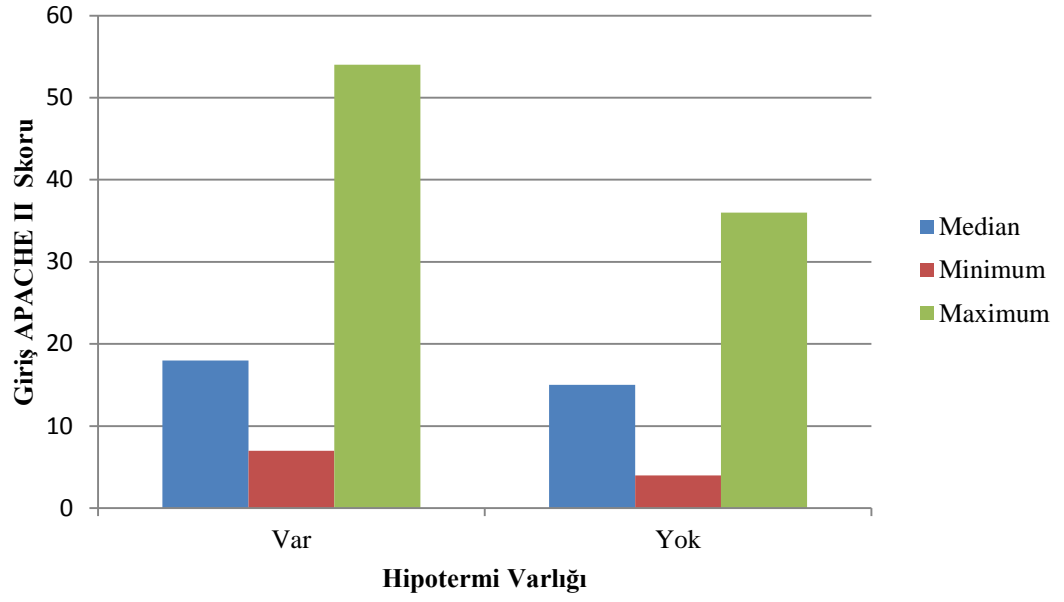
Değişkenler Median, Minimum ve Maximum Gün Sayısı Şeklinde Belirtilmiştir.

Şekil 12. Hipotermi Varlığına Göre Yatış Süresi (Gün)



Değişkenler Median, Minimum ve Maximum Gün Sayısı Şeklinde Belirtilmiştir.

Şekil 13. Hipotermi Varlığına Göre Entübe Takip Edilen Gün Sayısı



APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
Değişkenler Median, Minimum ve Maximum APACHE II Skoru Şeklinde Belirtilmiştir.

Şekil 14. Hipotermi Varlığına Göre Giriş Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II Skoru

Tablo 11. Hastalarda Hipotermi Varlığına Göre Bazı Laboratuvar Parametrelerinin İlk Ölçümlerinin Karşılaştırılması

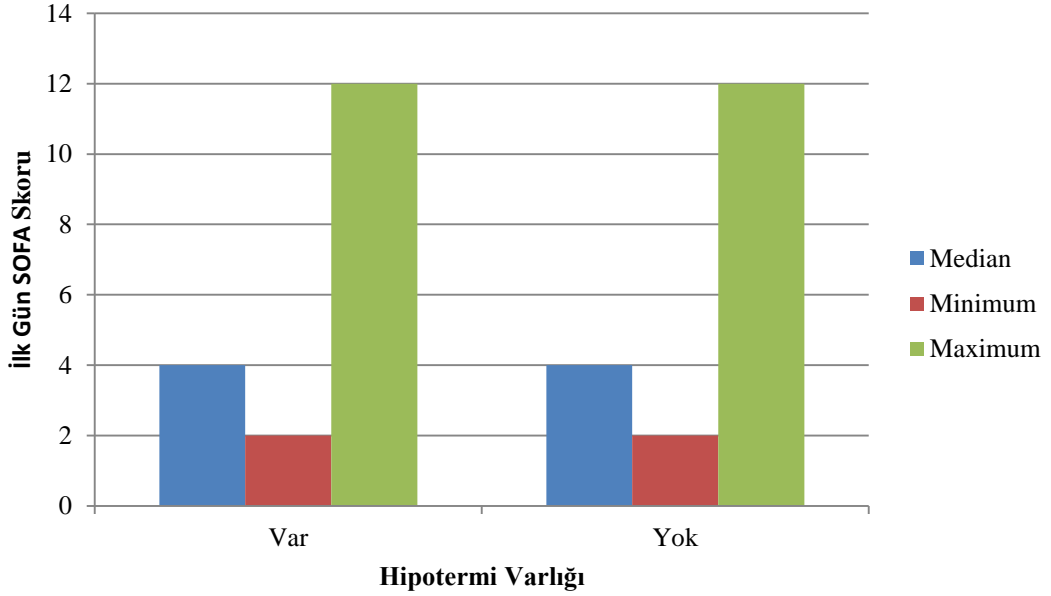
*	<i>Hipotermi Varlığı</i>						<i>p**</i>
	<i>Evet</i>			<i>Hayır</i>			
	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	
<i>İlk SOFA Skoru</i>	4,00	2,00	12,00	4,00	2,00	12,00	0,651
<i>İlk Lökosit x10³/mL</i>	9100,00	1900,00	20200,00	6300,00	3000,00	21300,00	0,044
<i>İlk Lenfosit x10³/mL</i>	780,00	60,00	3540,00	770,00	150,00	2490,00	0,694
<i>İlk Ferritin µg/L</i>	939,20	70,30	2540,40	447,60	44,20	2277,00	0,018
<i>İlk D-Dimer µg/L</i>	1080,00	170,00	79370,00	760,00	220,00	57450,00	0,073
<i>İlk LDH U/L</i>	507,00	291,00	2473,00	411,00	195,00	964,00	0,004
<i>İlk CRP mg/L</i>	154,64	9,10	361,51	114,01	13,32	312,72	0,141
<i>İlk Pct ng/mL</i>	0,26	0,01	4,70	0,20	0,01	5,03	0,284

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, LDH: Laktat Dehidrogenaz, CRP: C- Reaktif Protein, PCT: Prokalsitonin

*Değişkenler Median, Minimum ve Maximum Şeklinde Belirtilmiştir.

**Wilcoxon Testi

Hastaların yoğun bakıma kabul edildikleri ilk gün ölçülen lökosit ($p=0,044$), ferritin ($p=0,018$) ve LDH ($p=0,004$) değerleri açısından hipotermi gelişen ve gelişmeyen iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Fakat ilk gün ölçülen lenfosit, D-dimer, CRP, prokalsitonin değerleri ve ilk gün hesaplanan SOFA skoru açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 11), (Şekil 15).



SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
Değişkenler Median, Minimum ve Maximum SOFA Skoru Şeklinde Belirtilmiştir.

Şekil 15. Hipotermi Varlığına Göre İlk Gün Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Skoru

Aynı laboratuvar verilerinin ortanca değerleri hipotermi gelişen ve gelişmeyen iki grup arasında karşılaştırıldığında ise daha farklı bir tablo karşımıza çıkmaktadır. Ortanca lökosit ($p=0,001$), ferritin ($p=0,033$), D-dimer ($p=0,015$), CRP ($p=0,033$) ve prokalsitonin ($p=0,034$) değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken, ortanca lenfosit ve ortanca LDH değerleri için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$), (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalarda Hipotermi Varlığına Göre Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Ortanca Ölçümlerinin Karşılaştırılması

*	<i>Hipotermi Varlığı</i>						<i>p**</i>
	<i>Evet</i>			<i>Hayır</i>			
	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	
<i>Ortanca Lökosit x10³/mL</i>	10000,00	5500,00	20850,00	7600,00	4400,00	21300,00	0,001
<i>Ortanca Lenfosit x10³/mL</i>	780,00	210,00	3060,00	840,00	240,00	2490,00	0,749
<i>Ortanca Ferritin µg/L</i>	690,95	176,15	3055,40	453,00	76,20	2192,00	0,033
<i>Ortanca D-Dimer µg/L</i>	1960,00	610,00	79370,00	1090,00	350,00	57450,00	0,015
<i>Ortanca LDH U/L</i>	358,50	97,78	2473,00	346,50	206,00	964,00	0,584
<i>Ortanca CRP mg/L</i>	140,95	0,73	314,41	105,80	4,01	329,19	0,033
<i>Ortanca PCT ng/mL</i>	0,42	0,03	63,83	0,15	0,01	13,46	0,034

LDH: Laktat Dehidrogenaz, CRP: C- Reaktif Protein, PCT: Prokalsitonin

*Değişkenler Median, Minimum ve Maximum Şeklinde Belirtilmiştir.

**Wilcoxon Testi

Tablo 13. Hastalarda Hipotermi Varlığına Göre Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Son Ölçümlerinin Karşılaştırılması

*	<i>Hipotermi Varlığı</i>						<i>p**</i>
	<i>Evet</i>			<i>Hayır</i>			
	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	
<i>Son SOFA Skoru</i>	12,00	2,00	17,00	5,00	2,00	19,00	0,015
<i>Son Lökosit x10³/mL</i>	15600,00	4500,00	31900,00	6900,00	3000,00	30900,00	<0,001
<i>Son Lenfosit x10³/mL</i>	1420,00	360,00	4210,00	960,00	300,00	3080,00	0,061
<i>Son Ferritin µg/L</i>	1089,10	142,50	12148,00	397,00	71,90	4137,10	0,006
<i>Son D-Dimer µg/L</i>	2760,00	330,00	90140,00	930,00	240,00	57450,00	0,003
<i>Son LDH U/L</i>	432,00	180,00	4740,00	358,00	135,00	5044,00	0,494
<i>Son CRP mg/L</i>	183,25	0,42	469,10	57,59	2,05	283,51	0,007
<i>Son PCT ng/mL</i>	1,15	0,01	75,00	0,11	0,01	24,74	0,006

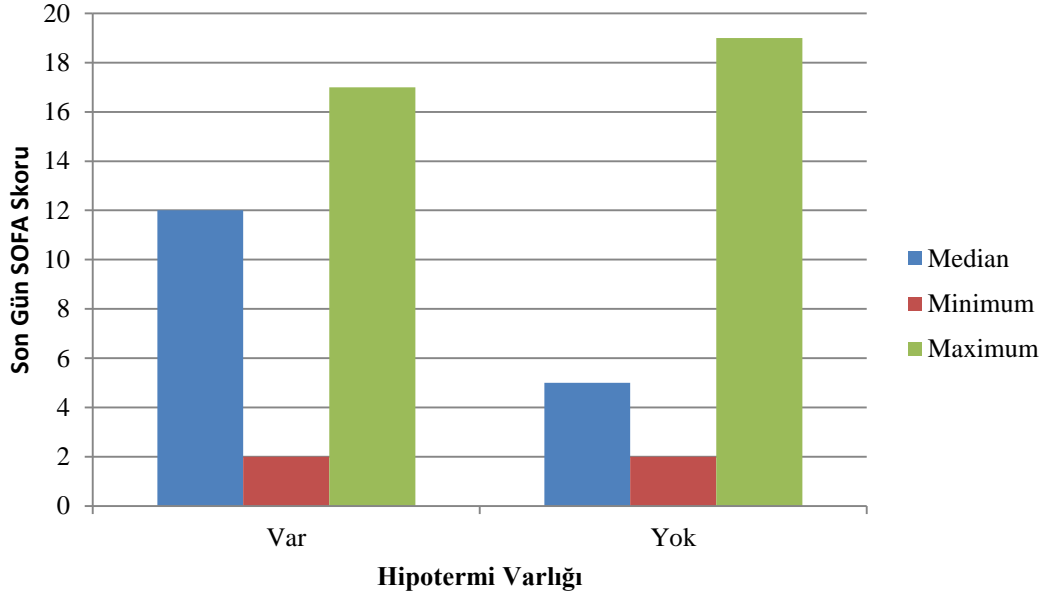
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, LDH: Laktat Dehidrogenaz, CRP: C- Reaktif Protein, PCT: Prokalsitonin

*Değişkenler Median, Minimum ve Maximum Şeklinde Belirtilmiştir.

**Wilcoxon Testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların son gün bakılan lökosit (**p<0,001**), ferritin (**p=0,006**), D-dimer (**p=0,003**), CRP (**p=0,007**), prokalsitonin (**p=0,006**) değerleri ve son gün hesaplanan SOFA skoru (**p=0,015**), hipotermi gelişen ve gelişmeyen iki grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür.

Benzer şekilde yapılan karşılaştırmada son lenfosit ve LDH değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$), (Tablo 13), (Şekil 16).



SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
Değişkenler Median, Minimum ve Maximum SOFA Skoru Şeklinde Belirtilmiştir.

Şekil 16. Hipotermi Varlığına Göre Son Gün Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Skoru

Hipotermi gelişen grubun laboratuvar değerlerinin prognozu kendi içerisinde de değerlendirilmiştir. Lökosit değerleri birbiri içerisinde karşılaştırıldığında ilk günden itibaren giderek değerlerin yükseldiği saptanmıştır. Son gün lökosit değerlerinin hem ilk gün lökosit değerleri ile arasında, hem de ortanca lökosit değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Ancak ortanca lökosit değerleri ile ilk gün lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ($p>0,05$). Aynı durum lenfosit sayısı için de geçerlidir ($p<0,001$). D-dimer değerlerinin kendi içerisindeki karşılaştırmasında ise; son gün D-dimer değerleri, ortanca D-dimer değerlerine göre ve aynı zamanda ortanca D-dimer değerleri, ilk gün D-dimer değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır ($p<0,001$). LDH değerleri kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise ilk gün

LDH değerleri, ortanca LDH değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıdır (**p=0,002**). İlk gün hesaplanan SOFA skoru ile son gün hesaplanan SOFA skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (**p<0,001**) (Tablo 14).

Tablo 14. Hipotermi Olan Hastalarda Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Tekrarlayan Ölçümlerinin Karşılaştırılması

*	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	p**
<i>İlk SOFA Skoru</i>	4,00	2,00	12,00	<0.001
<i>Son SOFA Skoru</i>	12,00	2,00	17,00	
<i>İlk Lökosit^a x10³/mL</i>	9100,00	1900,00	20200,00	<0.001 a<c b<c
<i>Ortanca Lökosit^b x10³/mL</i>	10000,00	5500,00	20850,00	
<i>Son Lökosit^c x10³/mL</i>	15600,00	4500,00	31900,00	
<i>İlk Lenfosit^d x10³/mL</i>	780,00	60,00	3540,00	<0.001 a<c b<c
<i>Ortanca Lenfosit^b x10³/mL</i>	780,00	210,00	3060,00	
<i>Son Lenfosit^c x10³/mL</i>	1420,00	360,00	4210,00	
<i>İlk Ferritin µg/L</i>	939,20	70,30	2540,40	0,080
<i>Ortanca Ferritin µg/L</i>	690,95	176,15	3055,40	
<i>Son Ferritin µg/L</i>	1089,10	142,50	12148,00	
<i>İlk D-Dimer^a µg/L</i>	1080,00	170,00	79370,00	<0.001 a<b<c
<i>Ortanca D-Dimer^b µg/L</i>	1960,00	610,00	79370,00	
<i>Son D-Dimer^c µg/L</i>	2760,00	330,00	90140,00	
<i>İlk LDH^a U/L</i>	507,00	291,00	2473,00	0,002 a>b
<i>Ortanca LDH^b U/L</i>	358,50	97,78	2473,00	
<i>Son LDH^c U/L</i>	432,00	180,00	4740,00	
<i>İlk CRP mg/L</i>	154,64	9,10	361,51	0,464
<i>Ortanca CRP mg/L</i>	140,95	0,73	314,41	
<i>Son CRP mg/L</i>	183,25	0,42	469,10	
<i>İlk PCT ng/mL</i>	0,26	0,01	4,70	0,121
<i>Ortanca PCT ng/mL</i>	0,42	0,03	63,83	
<i>Son PCT ng/mL</i>	1,15	0,01	75,00	

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, LDH: Laktat Dehidrogenaz, CRP: C- Reaktif Protein, PCT: Prokalsitonin

*Değişkenler Median, Minimum ve Maximum SOFA Skoru Şeklinde Belirtilmiştir.

**Friedman Testi kullanılmıştır. Post hoc analizler Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon Testi ile değerlendirilmiştir.

Tablo 15. Hipotermi Olmayan Hastalarda Bazı Laboratuvar Parametrelerinin Tekrarlayan Ölçümlerinin Karşılaştırılması

	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>p*</i>
<i>İlk SOFA Skoru</i>	4,00	2,00	12,00	0,017
<i>Son SOFA Skoru</i>	5,00	2,00	19,00	
<i>İlk Lökosit x10³/mL</i>	6300,00	3000,00	21300,00	0,104
<i>Ortanca Lökosit x10³/mL</i>	7600,00	4400,00	21300,00	
<i>Son Lökosit x10³/mL</i>	6900,00	3000,00	30900,00	
<i>İlk Lenfosit x10³/mL</i>	770,00	150,00	2490,00	0,224
<i>Ortanca Lenfosit x10³/mL</i>	840,00	240,00	2490,00	
<i>Son Lenfosit x10³/mL</i>	960,00	300,00	3080,00	
<i>İlk Ferritin µg/L</i>	447,60	44,20	2277,00	0,549
<i>Ortanca Ferritin µg/L</i>	453,00	76,20	2192,00	
<i>Son Ferritin µg/L</i>	397,00	71,90	4137,10	
<i>İlk D Dimer µg/L</i>	760,00	220,00	57450,00	0,137
<i>Ortanca D Dimer µg/L</i>	1090,00	350,00	57450,00	
<i>Son D Dimer µg/L</i>	930,00	240,00	57450,00	
<i>İlk LDH U/L</i>	411,00	195,00	964,00	0,303
<i>Ortanca LDH U/L</i>	346,50	206,00	964,00	
<i>Son LDH U/L</i>	358,00	135,00	5044,00	
<i>İlk CRP^a mg/L</i>	114,01	13,32	312,72	0,011
<i>Ortanca CRP^b mg/L</i>	105,80	4,01	329,19	a>c
<i>Son CRP^c mg/L</i>	57,59	2,05	283,51	b>c
<i>İlk PCT ng/mL</i>	0,20	0,01	5,03	0,881
<i>Ortanca PCT ng/mL</i>	0,15	0,01	13,46	
<i>Son PCT ng/mL</i>	0,11	0,01	24,74	

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, LDH: Laktat Dehidrogenaz, CRP: C- Reaktif Protein, PCT: Prokalsitonin

*Değişkenler Median, Minimum ve Maximum SOFA Skoru Şeklinde Belirtilmiştir.

**Friedman Testi kullanılmıştır. Post hoc analizler Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon Testi ile değerlendirilmiştir.

Hipotermi gelişmeyen grubun laboratuvar değerlerinin prognozu kendi içerisinde değerlendirildiğinde ise; son gün ölçülen CRP değerleri, ortanca değerler ve ilk gün değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktür (**p=0,011**). Hesaplanan ilk ve son gün SOFA skorlarının arasında da istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fark saptanmıştır (**p=0,017**) (Tablo 15).

5. TARTIŞMA

COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren hastalığın prognozunu tahmin edebilmek adına birçok laboratuvar tetkiki üzerine çalışmalar yapılmıştır. Özellikle sepsis, septik şok, ARDS, MODS vb. gibi klinik tabloların karşılaştığı, yoğun bakım takibinin gerektiği vakalarda, patolojik değişimler ve klinik seyirdeki anormal bulgular araştırılmaktadır. Bu çalışmayı tasarlamaktaki amacımız; yoğun bakımda takip edilen COVID-19 vakalarının hipotermi insidansını araştırmak ve hipoterminin hastalığın prognozuna dair prediktif değerinin bulunup bulunmadığını tespit etmektir.

Amerika’ da sepsis tablosundaki 930 hastanın verilerinden elde edilen bulgularla yapılan bir çalışmada, hipotermi gelişen hasta grubu ve febril hasta grupları arasında mortalite açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir [9]. Sepsiste gelişen hipoterminin altında yatan patofizyoloji hala netlik kazanmamıştır. Öncelerde IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin eksikliğinden kaynaklandığı düşünülse de yapılan çalışmalar hipotermik sepsis hastalarının inflamatuvar yanıt oluşturmamalarını göstermekte başarısız olmuştur [9]. Diğer bir teori ise hipotermik hastalarda IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin yapımının arttığını ve beyaz kürelerin enfektif sinyallere karşı cevabının azaldığını öne sürmektedir. Ancak bu teori araştırıldığında ise hipotermi gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında sitokinler ve beyaz küre cevabı açısından fark saptanmadığı belirtilmiştir [10].

Vücut sıcaklığının düzenlenmesindeki en önemli sistemlerden biri de vasküler sistemdir. Katekolaminlere karşı sensitif olması nedeniyle vücut sıcaklığının değişimine yanıt olarak vazokonstriksiyon ya da vazodilatasyon gelişebilir. Bu durum göz önüne alındığında hipotermi yanıtının oluşmasındaki temel patofizyolojinin endotel hasarı olabileceği öngörülüp, hipotermik hastaların serumları taranmış ve endotel kökenli bir biyobelirteç olan fractalkine tespit edilmiştir. Fractalkine, özellikle hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler komorbiditesi bulunan hastaların serumlarında da yüksek oranda bulunur. Bundan dolayı kardiyovasküler komorbiditesi olan hastalarda hipotermi gelişme ihtimalinin yüksek olabileceği düşünülmektedir [10]. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 68 hastada en sık rastlanan komorbidite hipertansiyondur ve 38 (%67,86) hastada saptanmıştır. Kronik kalp yetmezliği ise 4 (%7,14) hastada mevcuttur. Her

iki komorbidite için hipotermi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında ayrı ayrı kıyaslama yapıldığında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır.

Üçüncü basamak bir yoğun bakımda, sepsis tanısı ile takip edilen, 108 hastanın 65 yaş üzerinde olduğu, 175 kritik hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ilk 24 saat içerisinde hipotermi gelişen yaşlı hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır [11]. Amerika'da 19 merkezin katıldığı 382 sepsis tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada da çalışma grubunun %9' unda hipotermi (<35,5°C) geliştiği ve hipotermi gelişen hastalarda daha yüksek bir insidansla merkezi sinir sistemi disfonksiyonu olduğu, serum bilirubin konsantrasyonunun arttığı, protrombin zamanının uzadığı, septik şokun, entübasyonun ve mortalite insidansının arttığı tespit edilmiştir [12]. Her ne kadar bu çalışmalarda sepsise neden olan durum COVID-19 olmasa da hipotermi gelişen hastaların prognozunun daha kötü olduğu, entübe olma oranlarının daha yüksek olduğu, septik şoka ilerleme ve mortalite insidanslarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hipotermi gelişen hastalarda klinik seyrin kötü olduğu (hipotermi gelişen hastaların %86,49' u entübe takip edilmiştir), hipotermi gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında laboratuvar parametrelerinin daha çok bozulduğu ve SOFA skorlarıyla mortalite oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hipotermi gelişen 37 hastanın 25(%67,57)'i ex olmuştur.

2016 senesinde Rumbus ve arkadaşları septik hastalardaki vücut sıcaklığı ile mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren 42 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz yayımlamışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; mortalite oranlarının hipotermik olan septik hastalarda en yüksek olduğu, normotermik septik hastaların mortalite oranında ikinci sırada olduğu ve hipertermik septik hastalarda mortalite oranlarının üç grup içerisinde en düşük olduğu belirtilmiştir. Meta-regresyon analizleri vücut sıcaklığı ve mortalite oranı arasında güçlü bir negatif korelasyon bulunduğunu göstermiştir [13].

Güncel literatürde çalışmamıza benzer bir şekilde hipotermimin COVID-19 tanılı hastalarda kötü prognozla ilişkilendirildiği bir çalışma mevcuttur. Çalışma Mart 2020 ve Eylül 2020 tarihleri arasında Yousef Maait ve arkadaşları tarafından İndiana'daki bir hastanenin yoğun bakımında takip edilen hastaların retrospektif olarak taranmasıyla elde edilen verilerle yapılmıştır [14]. Çalışmaya 57 hasta dahil

edilmiş ve 21 hastada hipotermi geliştiği, 36 hastanın takibinde hipotermi gelişmediği görülmüştür. Bu çalışmada hastaların ateşleri 12 saatte bir oral olarak ölçülürken bizim hastalarımızda saat başı timpanik membrandan ölçümler yapılmıştır. Ölçüm kalitesi açısından vücudun kor sıcaklığını ölçmeyi hedeflememiz nedenli hastalarımızın ateş ölçümleri, bahsettiğimiz çalışmadakinin aksine, timpanik membrandan ölçülmüştür ve hipotermi daha erken saptanabilmesi açısından saat başı ölçümler yapılmıştır. İndiana’da yapılan çalışmada hastalığın şiddeti belirlenirken herhangi bir yoğun bakım skorlama sistemi kullanılmamış olup yatış yapıldığı ilk gün ölçülen ferritin düzeyleri ile hastalığın şiddeti belirlenmiştir. Ancak bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer bir şekilde hipotermi gelişen grubun ilk gün ölçülen ferritin değerleri yüksek saptanmış ve hipotermi gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farkın olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların sadece ilk günkü ferritin değerleri alınmamış, yatış boyunca rutin ölçülen ferritin değerleri kaydedilerek ilk, ortanca ve son gün ferritin değerleri her iki grup arasında karşılaştırılmıştır. İlk, ortanca ve son gün ölçülen ferritin değerleri hipotermi gelişen grupta daha yüksek saptanmış ve hipotermi gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farkın olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada ferritinin yanı sıra hastaların yoğun bakımda kalma süreleri, entübe olarak geçirdikleri süre ve mortalite oranları hesaplanmıştır. Hipotermi gelişen grubun mortalite oranının daha yüksek olduğu, yoğun bakımda kalma sürelerinin uzadığı ve hastaların entübe olarak geçirdiği sürenin daha uzun olduğu sonucuna varılmış ve hipotermi gelişmeyen grupla bu veriler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların olduğu belirtilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada da benzer şekilde hipotermi gelişen grupta yoğun bakımda kalma süresinin, entübe olarak geçirilen sürenin ve mortalite oranının daha yüksek olduğu saptanmış olup hipotermi gelişmeyen grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

6320 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde COVID-19 tanılı hastalarının tanısında ve prognozunda değerli olan biyobelirteçler saptanmaya çalışılmıştır. Artmış beyaz küre sayısının, fibrinojenin, eritrosit sedimentasyon hızının, prokalsitoninin, IL-10 seviyesinin kötü klinik prognozla ilişkisi tespit edilmiştir. Ayrıca yüksek beyaz küre ve nötrofil sayısına, EKG’de uzamış QT bulgusuna ve

artmış D-dimer değerine sahip hastaların yoğun bakımda takip edilme oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca artmış IL-6, D-dimer ve nötrofil sayısının yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [130]. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların lökosit ve lenfosit sayısını, ferritin, D-dimer, LDH, CRP ve prokalsitonin düzeylerini kaydedip prognoz açısından değerlendirdik. Hipotermik hasta grubunun prognozunu, hipotermi gelişmeyen hasta grubuna göre daha kötü olduğu görüldü. Hastaların yoğun bakıma yatışı yapıldığı ilk gün ölçülen ferritin, LDH ve lökosit sayısı değerleri hipotermi gelişen grupta daha yüksek saptandı. Laboratuvar değerleri günlük takip edilip, hastanın sonlanımına kadar kaydedildiği için hastaların ortanca ve son gün değerleri de her iki grup arasında karşılaştırılmış olup, ortanca günde ferritin ve lökosit sayısına ek olarak D-dimer, CRP ve prokalsitonin değerleri de hipotermi gelişen grupta daha yüksek saptanmıştır. Ancak LDH açısından ortanca ve son gün değerleri karşılaştırıldığında iki grup birbiriyle benzer bulunmuştur. Son gün lökosit, ferritin, D-dimer, CRP ve prokalsitonin değerleri hipotermik grupta daha yüksek bulundu. Bu da göstermektedir ki hastaların yoğun bakıma kabul edildikleri ilk gün bakılan laboratuvar tetkiklerinde iki grup arasında belirgin fark olmamasına rağmen sonlanıma yaklaştıkça laboratuvar değerleri hipotermik grupta daha kötü prognozla ilişkilendirilebilir. Hipotermik hastaların verileri kendi içinde değerlendirildiğinde de kötü prognoz gösterdikleri düşünüldü.

Çalışmamıza yoğun bakım skorlama sistemlerinden olan SOFA ve APACHE II skorlarını da kaydederek prognoz üzerindeki öngörülerini araştırmayı planladık. Hastaların yoğun bakıma yatışının yapıldığı ilk gün APACHE II ve SOFA skorları, son gün ise sadece SOFA skorları kaydedilmiştir. APACHE II skorları karşılaştırıldığında hipotermi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat son gün ölçülen SOFA skorlarının hipotermi gelişen grupta daha yüksek olduğu görülmüştür. Hipotermi gelişen hastalar ilk ve son gün SOFA skoru açısından kendi içinde değerlendirildiğinde son gün SOFA skoru belirgin şekilde yüksek saptanmıştır. SOFA ve qSOFA'nın COVID-19 tanılı kritik hastaların hastane içi mortalitesini öngörmedeki performansını değerlendiren bir çalışmada 123 hastanın hastaneye başvurdıkları ilk gün SOFA ve qSOFA skorları hesaplanıp karşılaştırılmıştır. SOFA skorlamasının, COVID-19 tanılı

hastaların mortalitesini öngörmeye qSOFA' dan daha değerli olduğu tespit edilmiş ve SOFA için ≥ 3 cut-off değeri hesaplanmıştır [131]. Çin' de yapılan bir diğer retrospektif çalışmada ise 117 COVID-19 hastası çalışmaya dahil edilmiş ve hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, komplikasyonları, laboratuvar sonuçları ile sonlanımları taranmıştır. Hafif vakalarda daha düşük SOFA skorları ve şiddetli vakalarda daha yüksek SOFA skorlarının olduğu tespit edilip hafif ve şiddetli olarak hastalar iki gruba ayrılmıştır. Hipertansiyon, ileri yaş ve yüksek SOFA skoru şiddetli hastalık ile ilişkilendirilmiştir. SOFA skoru için ≤ 5 cut-off değeri saptanmış ve 5'in üzerinde SOFA skoru bulunan hastaların 60 günlük mortalite riskinin, 5 ve altında SOFA skoru olan hastalara oranla artış gösterdiği belirtilmiştir [132].

COVID-19 hastaları için akut faz reaktanlarının en önemlilerinden biri olan ferritin için yapılan bir meta-analize 52 çalışma ve 10614 hasta dahil edilmiştir. Ferritin seviyesi ağır klinik tablosu olan hastalarda hafif semptomları olan hastalara oranla daha yüksek saptanmış olup, ölen hastaların ferritin düzeyinin sağ kalan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir [66]. Çalışmamızda hastaların ferritin seviyeleri hipotermi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmış ve hipotermi gelişen grupta ferritin değerleri belirgin şekilde yüksek saptanmıştır. Ancak hipotermi gelişen grubun her gün kaydedilen ferritin değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında ilk, ortanca ve son gün değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

2020 senesinde yapılan toplam 71 çalışmanın gözden geçirildiği bir derlemede, 10220 hastanın D-dimer ortalama değerinin 1530 $\mu\text{g/L}$ (cut-off $< 500 \mu\text{g/L}$) olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmalardan 9'unun D-dimer ve mortalite arasındaki ilişkiyi incelediği belirtilmiş ve toplamda 2218 hastanın 1521'i hayatta kalmış, 597'si ise ölmüştür. Hayatta kalan grubun D-dimer ortalama değeri 790 $\mu\text{g/L}$ olarak ve ölen grubun ortalama değeri 3780 $\mu\text{g/L}$ olarak hesaplanmıştır [70]. Çalışmamızdaki iki grup hastanın ilk, ortanca ve son gün D-dimer değerleri karşılaştırıldığında ilk gün değerlerinin benzer olduğu fakat ortanca ve son gün değerlerinin hipotermi grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hipotermi gelişen grup daha kötü bir prognoz gösterdiği için COVID-19 komplikasyonlarının bu grupta daha fazla görüldüğü ve bundan dolayı da D-dimer seviyeleri arasındaki farkın sonlanıma doğru istatistiksel olarak anlam kazandığı yorumu yapılabilir.

Amerika’da yapılan bir meta-analizde LDH için kantitatif veriler barındıran 9 çalışma ele alınmıştır. COVID-19 hastalarında artmış LDH seviyelerinin kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kötü prognoz görülme sıklığının 6 kat, mortalite görülme sıklığının ise 16 kat arttığı belirtilmiştir [8]. Bizim çalışmamızda ise hastaların yoğun bakıma kabul edildikleri ilk gün bakılan LDH değerlerinin hipotermi gelişen grupta daha yüksek olduğu, ancak ortanca ve son gün bakılan LDH değerlerinin her iki grupta benzer olduğu görülmüştür. LDH’ın dokulardaki konsantrasyonu seruma oranla yaklaşık olarak 500 kat daha fazla olduğundan herhangi bir dokuda hücre yıkımı olması sonucu serumdaki LDH seviyeleri yükselir [8]. Kötü prognoza sahip olan hipotermik grubun, LDH değerlerinin sonlanıma doğru artması ve ortanca değerinin yükselmesi beklenirken çalışmamızda ortanca ile son gün LDH değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark açığa çıkmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri; laboratuvar tetkikleri arasında IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin bulunmamasıdır. Yoğun bakımda çalışılan rutin laboratuvar tetkiklerinin arasında sitokinlerin yer almaması ve sadece özellikli durumlarda istenmesi nedeni ile çalışmamıza dahil edilememiştir. COVID-19’daki temel patofizyolojilerden biri olan sitokin fırtınası, hastalığın prognozunun kötüye gitmesinin ve komplikasyonların çoğunun gelişmesinin altında yatan sebeptir. Özellikle hastaların hipotermik olduğu süreçlerin sitokin fırtınası ile aynı zamana denk gelip gelmediğinin tespit edilmesi çalışmamız açısından faydalı olabilirdi. Ayrıca sitokin fırtınasında serumdaki seviyeleri yükselen veya azalan sitokinlerin hipotermiminin patofizyolojisi ile ilişkilendirilebileceği akıllara gelmektedir.

6. SONUÇ

Hipotermimin, septik hastalarda kötü prognoz kriteri olduğu geçmiş birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Benzer durumun COVID-19' un neden olduğu ve yoğun bakım takibinin gerektiği ağır klinik tablolarda da bulunduğu çalışmamızın sonucunda saptanmıştır.

Aynı zamanda çalışmamızda yoğun bakımdaki COVID- 19 hastalarında; skorlama sistemleri ve yapılan laboratuvar testlerinin, klinik seyri öngörmede faydalı olabileceği ortaya çıkmıştır.

Yoğun bakımda takip edilen hipotermik COVID-19 hastalarının, yoğun bakımda geçirdikleri süre ve entübe olarak geçirdikleri süre daha uzun olmuş, mortalite oranı da daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamız; hipotermimin, yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarında dikkatle izlenmesi gereken bir parametre olduğunu ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Ahn, D.-G., et al., *Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. 2020.
2. Wang, Y., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study*. Journal of thoracic disease, 2018. **10**(1): p. 273.
3. Saliccioli, J.D., et al., *The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study*. Critical Care, 2015. **19**(1): p. 1-8.
4. Tatum, D., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in Louisiana Covid-19 patients*. Shock (Augusta, Ga.), 2020.
5. Ye, W., et al., *Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19*. Respiratory research, 2020. **21**(1): p. 1-7.
6. Huang, I., et al., *C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis*. Therapeutic advances in respiratory disease, 2020. **14**: p. 1753466620937175.
7. Franco, R., *Proteins, Ferritin: In Kaplan LA, Pasce AJ. Clinical Chemistry: Theory, Analysis and Correlation-The C. Mosby Company Toronto, 1984: p. 1268-1326*.
8. Henry, B.M., et al., *Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: a pooled analysis*. The American journal of emergency medicine, 2020. **38**(9): p. 1722-1726.
9. Marik, P. and G. Zaloga, *Hypothermia and cytokines in septic shock*. Intensive care medicine, 2000. **26**(6): p. 716-721.
10. Wiewel, M.A., et al., *Risk factors, host response and outcome of hypothermic sepsis*. Critical Care, 2016. **20**(1): p. 1-9.
11. Tiruvoipati, R., et al., *Hypothermia predicts mortality in critically ill elderly patients with sepsis*. BMC geriatrics, 2010. **10**(1): p. 1-8.

12. Clemmer, T.P., et al., *Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group*. Critical care medicine, 1992. **20**(10): p. 1395-1401.
13. Rumbus, Z., et al., *Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials*. PLoS One, 2017. **12**(1): p. e0170152.
14. Maait, Y., et al., *Hypothermia is Associated With Poor Prognosis in Hospitalized Patients With Severe COVID-19 Symptoms*. Cureus, 2021. **13**(4).
15. Keçik, Y., *Temel Anestezi El Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, s, 2013. **63**.
16. De Witte, J. and D.I. Sessler, *Perioperative shivering: physiology and pharmacology*. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2002. **96**(2): p. 467-484.
17. Gorbalenya, A.E., et al., *The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*. Nature Microbiology, 2020. **5**(4): p. 536-544.
18. Fehr, A.R. and S. Perlman, *Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis*. Coronaviruses, 2015: p. 1-23.
19. Lai, M.M. and D. Cavanagh, *The molecular biology of coronaviruses*. Advances in virus research, 1997. **48**: p. 1-100.
20. Perlman, S. and J. Netland, *Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis*. Nature reviews microbiology, 2009. **7**(6): p. 439-450.
21. Chen, Y., Q. Liu, and D. Guo, *Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis*. Journal of medical virology, 2020. **92**(4): p. 418-423.
22. Delmas, B. and H. Laude, *Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression*. Journal of virology, 1990. **64**(11): p. 5367-5375.
23. Hsieh, P.-K., et al., *Assembly of severe acute respiratory syndrome coronavirus RNA packaging signal into virus-like particles is nucleocapsid dependent*. Journal of virology, 2005. **79**(22): p. 13848-13855.

24. Satija, N. and S.K. Lal, *The molecular biology of SARS coronavirus*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2007. **1102**(1): p. 26-38.
25. Hasoksuz, M., et al., *Antigenic variation among bovine enteric coronaviruses (BECV) and bovine respiratory coronaviruses (BRCV) detected using monoclonal antibodies*. Archives of virology, 1999. **144**(12): p. 2441-2447.
26. Masters, P.S., *The molecular biology of coronaviruses*. Advances in virus research, 2006. **66**: p. 193-292.
27. Fung, T.S. and D.X. Liu, *Human coronavirus: host-pathogen interaction*. Annual review of microbiology, 2019. **73**: p. 529-557.
28. Neuman, B.W., et al., *A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology*. Journal of structural biology, 2011. **174**(1): p. 11-22.
29. Ruch, T.R. and C.E. Machamer, *The coronavirus E protein: assembly and beyond*. Viruses, 2012. **4**(3): p. 363-382.
30. Shereen, M.A., et al., *COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses*. Journal of advanced research, 2020. **24**: p. 91-98.
31. Su, S., et al., *Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses*. Trends in microbiology, 2016. **24**(6): p. 490-502.
32. Corman, V.M., et al., *Hosts and sources of endemic human coronaviruses*. Advances in virus research, 2018. **100**: p. 163-188.
33. Cui, J., F. Li, and Z.-L. Shi, *Origin and evolution of pathogenic coronaviruses*. Nature Reviews Microbiology, 2019. **17**(3): p. 181-192.
34. McIntosh, K. and S. Perlman, *Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS)*. Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases, 2015: p. 1928.
35. Saif, L.J., et al., *Coronaviruses*. Diseases of swine, 2019: p. 488-523.
36. Li, H., et al., *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives*. International journal of antimicrobial agents, 2020. **55**(5): p. 105951.

37. Park, S.E., *Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19)*. *Clinical and experimental pediatrics*, 2020. **63**(4): p. 119.
38. Chen, J., *Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—a quick overview and comparison with other emerging viruses*. *Microbes and infection*, 2020. **22**(2): p. 69-71.
39. Zou, L., et al., *SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients*. *New England journal of medicine*, 2020. **382**(12): p. 1177-1179.
40. Lai, X., et al., *Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) infection among health care workers and implications for prevention measures in a tertiary hospital in Wuhan, China*. *JAMA network open*, 2020. **3**(5): p. e209666-e209666.
41. Mahase, E., *Coronavirus: covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate*. 2020, British Medical Journal Publishing Group.
42. Bulut, C. and Y. Kato, *Epidemiology of COVID-19*. *Turkish journal of medical sciences*, 2020. **50**(SI-1): p. 563-570.
43. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *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*. *jama*, 2020. **323**(13): p. 1239-1242.
44. Dong, Y., et al., *Epidemiology of COVID-19 among children in China*. *Pediatrics*, 2020. **145**(6).
45. Chan, J.F.-W., et al., *A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster*. *The lancet*, 2020. **395**(10223): p. 514-523.
46. Andersen, K.G., et al., *The proximal origin of SARS-CoV-2*. *Nature medicine*, 2020. **26**(4): p. 450-452.
47. Li, Q., et al., *Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia*. *New England journal of medicine*, 2020.

48. Bi, Q., et al., *Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study*. *The Lancet infectious diseases*, 2020. **20**(8): p. 911-919.
49. McIntosh, K., M.S. Hirsch, and A. Bloom, *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. UpToDate Hirsch MS Bloom, 2020. **5**(1): p. 873.
50. Bakanlığı, T.S. and H.S.G. M¼d¼rl¼đ¼, *COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu)*. *Genel bilgiler, epidemioloji ve tanı*. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. Serolojik testler, 2020: p. 14-15.
51. Meyerowitz, E.A., et al., *Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors*. *Annals of internal medicine*, 2021. **174**(1): p. 69-79.
52. Hammett, E., *How long does Coronavirus survive on different surfaces?* Bđj Team, 2020. **7**(5): p. 14-15.
53. Stokes, E.K., et al., *Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, january 22–may 30, 2020*. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2020. **69**(24): p. 759.
54. Suleyman, G., et al., *Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit*. *JAMA network open*, 2020. **3**(6): p. e2012270-e2012270.
55. Lechien, J.R., et al., *Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study*. *European Archives of Oto-rhinolaryngology*, 2020. **277**(8): p. 2251-2261.
56. Cheung, K.S., et al., *Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis*. *Gastroenterology*, 2020. **159**(1): p. 81-95.
57. Dikmen, A.U., et al., *COVID-19 epidemiyolojisi: Pandemiden ne öğrendik*. *Journal of biotechnology and strategic health research*, 2020. **4**: p. 29-36.
58. Huang, Y., et al., *CT screening for early diagnosis of SARS-CoV-2 infection*. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020. **20**(9): p. 1010-1011.

59. He, J.-L., et al., *Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China*. *Respiratory medicine*, 2020. **168**: p. 105980.
60. Ai, T., et al., *Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases*. *Radiology*, 2020. **296**(2): p. E32-E40.
61. Hanson, K.E., et al., *Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of coronavirus disease 2019*. *Clinical infectious diseases*, 2020.
62. Organization, W.H., *Considerations in the investigation of cases and clusters of COVID-19: interim guidance, 2 April 2020*. 2020, World Health Organization.
63. Wang, W., et al., *Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens*. *Jama*, 2020. **323**(18): p. 1843-1844.
64. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *The lancet*, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
65. Guan, W.-j., et al., *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. *New England journal of medicine*, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
66. Cheng, L., et al., *Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis*. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2020. **34**(10): p. e23618.
67. Chen, N., et al., *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. *The lancet*, 2020. **395**(10223): p. 507-513.
68. Wang, D., et al., *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China*. *Jama*, 2020. **323**(11): p. 1061-1069.
69. Cullis, J.O., et al., *Investigation and management of a raised serum ferritin*. *British journal of haematology*, 2018. **181**(3): p. 331-340.
70. Rostami, M. and H. Mansouritorghabeh, *D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review*. *Expert review of hematology*, 2020. **13**(11): p. 1265-1275.

71. Helms, J., et al., *High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study*. Intensive care medicine, 2020. **46**(6): p. 1089-1098.
72. Zylke, J.W., *Erratum: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China (JAMA (2020) 323: 11 (1061-1069)*. JAMA-Journal of the American Medical Association, 2020. **325**(11).
73. Scherer, M.A., M. Neumaier, and S. von Gumpfenberg, *C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment*. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2001. **393**: p. 287-293.
74. Brull, D., et al., *Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2003. **23**(11): p. 2063-2069.
75. Nehring, S.M., et al., *C reactive protein*. 2017.
76. Vuong, N.L., et al., *C-reactive protein as a potential biomarker for disease progression in dengue: a multi-country observational study*. BMC medicine, 2020. **18**(1): p. 1-13.
77. Hamade, B. and D.T. Huang, *Procalcitonin: where are we now?* Critical care clinics, 2020. **36**(1): p. 23-40.
78. Aloisio, E., A. Dolci, and M. Panteghini, *Procalcitonin: between evidence and critical issues*. Clinica Chimica Acta, 2019. **496**: p. 7-12.
79. Assicot, M., et al., *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*. The Lancet, 1993. **341**(8844): p. 515-518.
80. Gilbert, D.N., *Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology*. Journal of clinical microbiology, 2010. **48**(7): p. 2325-2329.
81. Stockmann, C., et al., *Procalcitonin accurately identifies hospitalized children with low risk of bacterial community-acquired pneumonia*. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2018. **7**(1): p. 46-53.
82. Meisner, M., *Update on procalcitonin measurements*. Annals of laboratory medicine, 2014. **34**(4): p. 263-273.

83. Bishop, B.M., et al., *Effect of introducing procalcitonin on antimicrobial therapy duration in patients with sepsis and/or pneumonia in the intensive care unit*. *Annals of Pharmacotherapy*, 2014. **48**(5): p. 577-583.
84. Wong, H.Y.F., et al., *Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19*. *Radiology*, 2020. **296**(2): p. E72-E78.
85. Balbi, M., et al., *Chest X-ray for predicting mortality and the need for ventilatory support in COVID-19 patients presenting to the emergency department*. *European radiology*, 2021. **31**(4): p. 1999-2012.
86. GÜLPINAR, B. and E. Peker, *Viral pnömonilerde görüntüleme: Toraks Bilgisayarlı Tomografi bulguları ile spesifik viral etkenler tahmin edilebilir mi?* *Ankara Medical Journal*, 2019. **19**(3): p. 529-538.
87. Long, C., et al., *Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT?* *European journal of radiology*, 2020. **126**: p. 108961.
88. Sissoko, D., et al., *Correction: experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea*. *Plos Medicine*, 2016. **13**(4): p. e1002009.
89. Du, Y.X. and X.P. Chen, *Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019- nCoV infection*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2020. **108**(2): p. 242-247.
90. Samudrala, P.K., et al., *Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19*. *European journal of pharmacology*, 2020. **883**: p. 173375.
91. Kumar, M. and S. Al Khodor, *Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19*. *Journal of translational medicine*, 2020. **18**(1): p. 1-9.
92. Cao, B., et al., *A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19*. *New England Journal of Medicine*, 2020.
93. Gavriatopoulou, M., et al., *Emerging treatment strategies for COVID-19 infection*. *Clinical and experimental medicine*, 2021. **21**(2): p. 167-179.
94. Beigel, J.H., et al., *Remdesivir for the treatment of Covid-19*. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(19): p. 1813-1826.


95. Marano, G., et al., *Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool?* Blood Transfusion, 2016. **14**(2): p. 152.
96. Shimoni, Z., et al., *Treatment of West Nile virus encephalitis with intravenous immunoglobulin.* Emerging infectious diseases, 2001. **7**(4): p. 759-759.
97. Covid, F.I., *convalescent plasma-emergency INDs.* US Food And Drug Administration, 2020.
98. Shen, C., et al., *Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma.* Jama, 2020. **323**(16): p. 1582-1589.
99. Zha, L., et al., *Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID- 19).* Medical Journal of Australia, 2020. **212**(9): p. 416-420.
100. Ortolani, C. and E.A. Pastorello, *Hydroxychloroquine and dexamethasone in COVID-19: who won and who lost?* Clinical and Molecular Allergy, 2020. **18**(1): p. 1-7.
101. O'Horo, J.C., *Anakinra.* Elsevier, 2020.
102. Toniato, E., R. Ross, and S. Kritas, *How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1.* J Biol Regul Homeost Agents, 2020. **34**(2): p. 11-16.
103. Shakoory, B., et al., *Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: Re-analysis of a prior Phase III trial.* Critical care medicine, 2016. **44**(2): p. 275.
104. Cavalli, G., et al., *Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study.* The Lancet Rheumatology, 2020. **2**(6): p. e325-e331.
105. Bouch, D.C. and J.P. Thompson, *Severity scoring systems in the critically ill.* Continuing education in anaesthesia, critical care & pain, 2008. **8**(5): p. 181-185.
106. KARABIYIK, L., *Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri.* Yoğun Bakım Dergisi, 2010. **9**(3): p. 129-143.
107. Vincent, J.-L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure.* 1996, Springer-Verlag.

108. Knaus, W.A., et al., *APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system*. Critical care medicine, 1981. **9**(8): p. 591-597.
109. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Critical care medicine, 1985. **13**(10): p. 818-829.
110. Knaus, W.A., et al., *The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically III hospitalized adults*. Chest, 1991. **100**(6): p. 1619-1636.
111. Zimmerman, J.E., et al., *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients*. Critical care medicine, 2006. **34**(5): p. 1297-1310.
112. Anestezi, T.F., Y. Bakım, and M. Ağrı, *Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi, 2010*. Konu.
113. Weinberg, A.D., *Hypothermia*. Annals of emergency medicine, 1993. **22**(2): p. 370-377.
114. Wolfson, A.B., et al., *Harwood-Nuss' clinical practice of emergency medicine*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.
115. Miller, R., *Miller Anestezi (Çeviri Ed. D Aydın)*. İzmir Güven Kitabevi, 2010.
116. Guyton, A. and J. Hall, *Tıbbi Fizyoloji. 10 Baskı*. Nobel Kitapevi, Ankara, 2001.
117. Buggy, D. and A. Crossley, *Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and post-anaesthetic shivering*. British journal of anaesthesia, 2000. **84**(5): p. 615-628.
118. Nose, H. and A. Takamata, *Integrative regulations of body temperature and body fluid in humans exercising in a hot environment*. International journal of biometeorology, 1997. **40**(1): p. 42-49.
119. Takasu, A., et al., *Mild or moderate hypothermia, but not increased oxygen breathing, increases long-term survival after uncontrolled hemorrhagic shock in rats*. Critical care medicine, 2000. **28**(7): p. 2465-2474.
120. DN, Ö., *Çevresel aciller*. Cerrahpa a T p Fakültesi Sürekli T p E itimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, 2002. **32**(5): p. 133-46.

121. REULER, J.B., *Hypothermia: pathophysiology, clinical settings, and management*. Annals of internal medicine, 1978. **89**(4): p. 519-527.
122. Kluger, M.J., et al., *The adaptive value of fever*. Infectious Disease Clinics, 1996. **10**(1): p. 1-20.
123. Jampel, H.D., et al., *Fever and immunoregulation. III. Hyperthermia augments the primary in vitro humoral immune response*. The Journal of experimental medicine, 1983. **157**(4): p. 1229-1238.
124. Van Oss, C., *Effect of temperature on the chemotaxis, phagocytic engulfment, digestion and O₂ consumption of human polymorphonuclear leukocytes*. J Reticuloendothel Soc, 1980. **27**: p. 561-565.
125. Sprung, C.L., et al., *Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group*. Critical care medicine, 1990. **18**(8): p. 801-806.
126. Arons, M.M., et al., *Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis*. Critical care medicine, 1999. **27**(4): p. 699-707.
127. Mackowiak, P.A., *Concepts of fever*. Archives of internal medicine, 1998. **158**(17): p. 1870-1881.
128. Mackowiak, P.A., et al., *Concepts of fever: recent advances and lingering dogma*. Clinical Infectious Diseases, 1997. **25**(1): p. 119-138.
129. Saper, C.B. and C.D. Breder, *The neurologic basis of fever*. New England journal of medicine, 1994. **330**(26): p. 1880-1886.
130. Elshazli, R.M., et al., *Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients*. PloS one, 2020. **15**(8): p. e0238160.
131. Liu, S., et al., *Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease*. The American Journal of Emergency Medicine, 2020. **38**(10): p. 2074-2080.
132. Yang, Z., et al., *The prognostic value of the SOFA score in patients with COVID-19: A retrospective, observational study*. Medicine, 2021. **100**(32).

8. EKLER

8.1. EK-1 Etik Kurul Onay Formu



**T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

Sayı : 2012-KAEK-15/2170
Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

14.10.2020

**KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU**

“Covid 19 Pandemi Yoğun Bakımında Hipotermi Gelişme Sıklığı ve Klinik Seyir İle İlişkisinin Değerlendirilmesi” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Covid 19 Pandemi Yoğun Bakımında Hipotermi Gelişme Sıklığı ve Klinik Seyir İle İlişkinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-KAEK-15
	AÇIK ADRESİ:	Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:25 06380 Keçiören / Ankara
	TELEFON	0312 356 90 00-1065
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurulkeah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç Dr Esra ÖZAYAR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>	Uzmanlık tezi		
	Diğer ise belirtiniz Retrospektif				
	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mustafa ALTAY
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Covid 19 Pandemi Yoğun Bakımında Hipotermi Gelişme Sıklığı ve Klinik Seyir İle İlişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama	
		SİGORTA	<input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2170	Tarih:14.10.2020	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof Dr Mustafa ALTAY					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma İle İlişki	Katılım *	İmza	
Prof. Dr. Mustafa ALTAY (Etik Kurul Başkanı)	Endokrinoloji ve Metabolizma Hst.	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Osman KORUCU (Etik Kurul Başkan Yrd)	Nöroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç Dr Emine EMEKTAR (Bildirimden Sorumlu Üye)	Acil tıp	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç Dr Işıl ÖZAKCA	Farmakoloji (PhD)	Ankara Üniv.Ecz.Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Selma UYSAL RAMADAN	Radyodiagnostik	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Op. Dr. S. Ş. Erkmen GÜLHAN	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hst.Ve Göğüs Cer.E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Gülçin GÜLER ŞİMŞEK	Patoloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr.Üyesi Ayşe Şebnem İLHAN	Fizyoloji	Gülhane Dış Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm. Dr Volkan MEDENİ	Halk Sağlığı	Atatürk Göğüs Hst. Ve Göğüs Cer.E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Uzm Dr Mutlu ŞAHİN	Genel Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Cafer TATLILIOĞLU	Din Görevlisi	Diyanet İşleri Başkanlığı Ankara Müftülüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mustafa ALTAY
İmza:

8.2. EK-2 Hasta Takip Formu

Hasta No:	Yaş:	Cinsiyet:	
Komorbidite: 1-	2-	3-	4-
Yoğun Bakım Yatış Süresi:	Hastanın Sonlanımı: Servise Taburcu / Exitus		
Hipotermi: Evet / Hayır	Hipotermik Olduğu Gün Sayısı:		
Toplam Hipotermik Olduğu Süre (Saat):	Hipotermimin Son Gelişiminden Servise Taburcu veya Exitus Olana Kadar Geçen Süre:		
Entübasyon: Evet / Hayır	Yatışı Boyunca Entübe Olarak Takip Edildiği Gün Sayısı:		
Yoğun Bakıma Giriş APACHE-2 Skoru:	İlk Gün SOFA Skoru:	Son Gün SOFA Skoru:	
LABORATUVAR PARAMETRE DEĞERLERİ			
Bakılan Parametre	Yoğun Bakıma Yatışı Sonrası İlk Değeri	Taburculuk veya Exitus Öncesi Son Değeri	Yoğun Bakım Takibi Süresince Ölçülen Değerlerin Ortancası
Lökosit Sayısı			
Lenfosit Sayısı			
Ferritin			
D- Dimer			
LDH			
CRP			
Prokalsitonin			