



T. C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSTEN COVID 19 TANISI İLE YATIRILAN
HASTALARIN “COVID-19 İÇİN 4C MORTALİTE SKORU” İLE
PROGNOZLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Doğuş SEVGENER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR / 2022



T. C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

**ACİL SERVİSTEN COVID 19 TANISI İLE YATIRILAN
HASTALARIN “COVID-19 İÇİN 4C MORTALİTE SKORU” İLE
PROGNOZLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Doğuş SEVGENER

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Tanzer KORKMAZ
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İZMİR / 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	X
RESİM LİSTESİ	XI
ÖZET	XII
Giriş.....	XII
Metot.....	XII
Bulgular.....	XII
Sonuç.....	XIII
Anahtar kelimeler.....	XIII
ABSTRACT	XIV
Introduction.....	XIV
Method.....	XIV
Results.....	XIV
Conclusion.....	XV
Key Words.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	4

2.3. Viroloji.....	5
2.4. Patofizyoloji.....	7
2.5. Bulaşıcılık.....	10
2.6. Öykü.....	12
2.7. Klinik.....	14
2.7.1. Klinik Sınıflandırma.....	17
2.7.2. 4C Mortalite Skoru.....	18
2.8. Teşhis.....	20
2.9. Laboratuvar.....	21
2.10. Görüntüleme.....	22
2.10.1. Direkt Grafi.....	22
2.10.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	25
2.11. Tedavi.....	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	37
4.1. Demografik Veriler.....	37
4.2. Hemodinamik Veriler.....	41
4.3. 4C Mortalite Skoru Verileri.....	42
4.4. Biyokimyasal Parametre Verileri.....	43
4.5. Hastane Sonlanım Verileri.....	43
4.5.1. Acil Servis Sonlanımları.....	43
4.5.2. Hastaneye Yatırılan Hastaların Sonlanım.....	46
4.6. Covid için 4C Mortalite Skoru ile mortalite karşılaştırmaları.....	46

4.7. Covid için 4C Mortalite Skoru dışındaki bağımsız değişkenler ile mortalite ilişkileri.....	49
5. TARTIŞMA	55
6.KISITLILIKLAR.....	62
7. SONUÇLAR	63
8. KAYNAKLAR	65
9. EKLER.....	75



TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez yazım sürecinde hem deneyimi hem bilgisi hem de yardımları ile yanımda olan, tez yazımı haricinde eğitim ve çalışma hayatım için örnek aldığım, kendine ayırabileceği müsait zamanlarını ben ve tezim için harcayan yol göstericim Doç.Dr.Tanzer Korkmaz'a

Kliniğimize daha sonra katılmakla birlikte sürecin en başından itibaren aydımlarını esirgemeyen ve çalışma alanında bir çok girişim açısından tecrübelenmeme vesile olan Uzm.Dr.İlker Şallı'ya,

Sadece tez sürecinde değil asistanlık sürecinde de her zaman yanımda olan, İzmir depreminde bana kapılarını açan, ne zaman istesem bahane üretmeden ardımına koşan,haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim Uzm.Dr. Melis Çelebi ve Uzm.Dr.Okan Çelebi'ye,

Asistanlığım sürecinde yol arkadaşım olan isimlerini tek tek yazamadığım tüm asistan arkadaşlarıma

Tanıştığımız ilk günden beri beni tamamlayan, asistanlık ve tez yazım sürecinde tüm zorlukları benimle birlikte göğüsleyen, bana desteğini hiç bir zaman esirgemeyen, düştüğümde ayağa kaldıran biricik eşime sonsuz teşekkürlerimle.

KISALTMALAR

COVID – 19: Koronavirüs Hastalığı 2019

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

DSÖ (WHO) : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

PHEIC: Uluslararası Öneme Sahip Bir Halk Sağlığı Acil Durumu

R0 : Bulaştırıcılık Katsayısı

RNA: Ribonükleik Asit

mRNA: Messenger Ribonükleik Asit

MERS-CoV: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü

ssRNA: Pozitif Sarmallı RNA

NSP: Yapısal Olmayan Protein

ACE2: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2

RBD: The Receptor Binding Domain

TMPRSS2: Tip 2 Transmembran Serin Proteaz

RAS: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistem

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

HIF: Hypoxi-Inducible Transcription Factor (hipoksiyle indüklenen transkripsiyon faktör)

CDC: Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

HIV: Human Immunodeficiency Virus

VKI: Vücut Kitle Endeksi

BUN: Kan Üre Azotu

CRP: C-Reaktif Protein

GKS: Glaskow Koma Skalası

IDSAs: Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği

NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri

RT-PCR: Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu

IgM: İmmünglobulin M

LDH: Laktat dehidrogenaz

CPK: Kreatin fosfokinaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

STR: Torasik Radyoloji Derneği

ASER: Amerikan Acil Radyoloji Derneği

ACR: Amerikan Radyoloji Koleji

RSNA: Kuzey Amerika Radyoloji Derneği

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

IV: İntravenöz

PO: Peroral

RDV: Remdesivir

RTV: Ritonavir

WBC: Beyaz Kan Hücresi

BCO: Buzlu Cam Opasitesi

VTM: Viral Transport Medium

CAA: Çeyrekler Arası

KKY: Kronik Kalp Yetmezliği

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

SKB: Sistolik Kan Basıncı

DKB: Diastolik Kan Basıncı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

SVO: Serebrovasküler Olay

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. COVID-19’da hiperkoagülapati nedenleri	10
Tablo 2. COVID- 19’un yüzeylerde bulunma süreleri	12
Tablo 3. CDC’ye Göre Ağır Hastalık Risk Faktörü Olabilecek Komorbiditeler	13
Tablo 4. Şiddetli hastalık riskini arttıran komorbidler	14
Tablo 5. COVID- 19 semptomları	15
Tablo 6. COVID – 19 Klinik Fazları	16
Tablo 7. 4C Mortalite Skorlama Sistemi	19
Tablo 8. 4C Mortalite Skoru ve Mortalite İlişkisi 1	20
Tablo 9. Yalancı negatifliğe sebep olan durumlar	21
Tablo 10. COVID 19 da kötü prognoz ile ilişkili laboratuvar bulguları	22
Tablo 11. COVID -19’ un Toraks BT bulguları	26
Tablo 12. COVID- 19 pnömoni görüntüleme sınıflandırması	30
Tablo 13. COVID – 19 tedavisi için listelenen ilaçlar	32
Tablo 14. Cinsiyete ve hastane mortalitelerine göre yaş dağılımları	37
Tablo 15. Hastalarda tespit edilen bilgisayarlı tomografi bulguları	40
Tablo 16. Hastaların PCR ile Bilgisayarlı Tomografisinin Çapraz Tablosu	40
Tablo 17. Hastaların acil servise başvuru zamanındaki yaşamsal bulguları	42
Tablo 18. 4C Mortalite Skor verileri	42
Tablo 19. Laboratuvar veri dağılımları	43
Tablo 20. Hastaların acil servis sonlanışları	44

Tablo 21. Hastaların hastanede yatış sürelerinin cinsiyetlere göre dağılımları	44
Tablo 22. COVID 19 tanısı ile yatırılan hastaların hastane yatış süre dağılımları	44
Tablo 23. Acil servis sonlanımlarına göre 4c Skor gruplarının dağılımı	45
Tablo 24. Hastaların acil servis sonlanımlarına göre COVID 19 için 4C Mortalite Skoru ortalama dağılımları	45
Tablo 25. Hastaların hastane yatış sonlanımlarına göre COVID 19 için 4C Mortalite Skor grup dağılımları	46
Tablo 26. Hastane içi mortalite ile COVID 19 için 4c mortalite skoru arasındaki nokta çift serili korelasyon tablosu	47
Tablo 27. COVID 19 için 4c skoru ve hastane içi mortalite cutt-off değer tablosu (ROC analizi)	48
Tablo 28. Hastane içi mortalite ve COVID 19 için 4c mortalite skor ROC analizi cutt-off karşılaştırması	48
Tablo 29. Hastaneye başvuru şikayetleri ile hastane içi mortalite ilişkileri	49
Tablo 30. Hastaneye başvuru şikâyet sayısı ile hastane içi mortalite ilişkileri	50
Tablo 31. Hastaların komorbid hastalıkları ile hastane içi mortalite ilişkileri	50
Tablo 32. Hastaların acil servis başvuru anındaki vital değerleri ile hastane içi mortalite ilişkileri	51
Tablo 33. Hastaların biyokimyasal laboratuvar değerleri ile hastane içi mortalite ilişkisi	52
Tablo 34. Hastane içi mortalite ile COVID 19 için 4c skoru dışındaki bağımsız parametrelerin ileri yaşam analizi (Cox regresyon analizi) tablosu	54

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. COVID 19 Klinik Sınıflandırması	17
Şekil 2. Çalışma Akış Şeması	38
Şekil 3. Cinsiyetlere göre yaş grup dağılımı	39
Şekil 4. Hastaların başvuru şikayetleri	39
Şekil 5. Hastaların başvuru sırasındaki şikayet sayı dağılımları	39
Şekil 6: Hastaların komorbid sayı dağılımları	41
Şekil 7: Komorbid hastalıkların dağılımı	41
Şekil 8. Hastane içi mortalite sayıları	47
Şekil 9. COVID 19 için 4c skoru ve hastane içi mortalite ROC eğrisi	48
Şekil 10. Sağ kalım ve mortalite risk eğrileri	53

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Ağustos 2020 ‘de COVID 19 ‘un Dünya üzerindeki dağılımı	4
Resim 2. Koronavirüslerin filogenetik ağacı	5
Resim 3. Koronavirüs elektron mikrografı	6
Resim 4. Koronavirüs şematik yapısı	6
Resim 5. Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) İmmünopatogenezi	9
Resim 6. Seçili yaş grupları ve komorbid koşullar için COVID – 19 RR	14
Resim 7. COVID -19 ‘un tahmini kuluçka süresi dağılımı	15
Resim 8. COVID – 19 Klinik Fazları	16
Resim 9. COVID – 19 BT’ de görülen periferel buzlu cam dansiteleri(A) X-Ray’de görülmemesi	23
Resim 10. COVID-19 un yamalı konsolidasyonlar	23
Resim 11. COVID-19 plevral effüzyon varlığı	24
Resim 12. COVID -19 perihiler dağılım	24
Resim 13. COVID -19 periferel dağılım	25
Resim 14. COVID-19 ve benzer bulgulara sahip diğer hastalıklar için tipik BT görüntüleme özellikleri	27
Resim 15. COVID-19’a bağıli bilateral buzlu cam infiltrasyonları	27
Resim 16. COVID-19’a bağıli buzlu cam ve konsolidasyon alanları	28
Resim 17. COVID-19’a bağıli retiküler ve interlobüler septal kalınlaşmalar	29
Resim 18. COVID-19’a bağıli Crazy paving patterni	29

ÖZET

Giriş

COVID-19, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu gelişen, genelde solunum yolu tutulumu ile başlayıp multisistemi etkileyen zoonotik bir hastalıktır. Hastane yatışları ve mortalitenin büyük bir kısmını akciğer tutulumuna bağlı solunum yetmezliği oluşturmaktadır. Hastalık seyrinin değişkenliği ve yayılma hızının artması sonucu sağlık sisteminde kaynakların efektif kullanımının önemi artmaktadır. Covid-19 için 4C Mortalite Skoru hasta yönetimi için geliştirilen risk sınıflamalarından biridir. Bu çalışma acil servisten COVID-19 ön tanısı ile yatırılan hastaların prognozları ile 4C Mortalite Skoru arasındaki ilişkilerinin değerlendirilmesi amacıyla planlandı. Elde edilen sonuçların mortaliteyi tahmin etme ve kaynakların etkin kullanımı için sağlık sisteminin planlanmasına yardımcı olması düşünülmektedir.

Metot

Çalışma 01.01.2020- 30.06.2020 tarihleri arasında 3. Basamak bir hastaneye başvuran ve Covid-19 tanısı ile yatış verilen hastalar çalışmaya dahil edildiği retrospektif kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Hastaların demografik verileri, laboratuvar ve vital parametreleri, 4C mortalite skorunu içeren parametreleri ve hastane sonlanımları kaydedildi. Grup değişkenlerinin karşılaştırılmasında Pearson's chi-square testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastane içi mortalitenin öngörülebilmesinde 4c mortalite skoru ve mortaliteyi etkileyen 4C skoru dışındaki bağımsız değişkenlerin analizi için Cox regresyon analizi kullanıldı. Güven aralığı %95 ve $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 401 hastadan 223 (%55,6)'ü erkeklerden oluşmakta ve ortalanca yaş 55 (ÇAA: 25) olarak tespit edildi. Hastane içi mortalite gelişen 64 hastanın 39 (%60,9)'unun da erkeklerden oluştuğu tespit edildi. Hastanede yatış süre ortancasının 13 (ÇAA:23, aralık 1-185 gün) gün olduğu mortaliteyi 0,901 kat arttırdığı ve hastane yatış süresi arttıkça da erkek ölümlerinin kadınlara göre 2,642 kat daha fazla olduğu tespit edildi. 4C skoru 0-3 olan hasta grubunda tamamının sağ kaldığı ve

tüm ölüm olgularının dokuz ve üzeri skorda (skor 9-14'de %57,8 / skor >15'te %75) olduğu tespit edildi. Hastaların 4C Mortalite Skor ortalamaları arttıkça mortalitelerinin de arttığı tespit edilmiştir ($R_{pb}= .528$ $P < .001$.) 4C skor dışı bağımsız parametrelerden başvuru şikayetlerinden; nefes darlığı ve eklem ağrısı, özgeçmişinde; hipertansiyon, konjestif kalp hastalığı/ koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve malignite, vital bulgularından; tansiyon, nabız, biyokimyasal parametrelerinden; beyaz küre, lenfosit, ferritin, procalcitonin, troponin ve D-dimer değerlendirildiğinde sağ kalanlar ve ölenler arasında istatistiksel bir fark olduğu tespit edilmesine rağmen ileri analizde mortalite ile ilişkili olmadıkları tespit edildi.

Sonuç

Çalışma sonucunda verilerimiz 4C Mortalite Skor gruplarının mortaliteyi öngörmedeki oranları ile benzer tespit edilmiştir. Hastaların 4C Mortalite Skor, hastanede yatış süreleri arttıkça mortalitelerinin arttığı görüldü. 4C Mortalite Skor dışında bakılan parametrelerden nefes darlığı, eklem ağrısı varlığı, tansiyon, nabız, beyaz küre, prokasinonin, troponin, D-dimer, ferritin ileri survey analizinde hastane içi mortalite üzerine etkili olmadıkları görülmüştür (COX analizi). Sonuçta çalışmamızda 4C Mortalite Skor'una ek ilave edebilecek bir veriye ulaşamamıştır.

Anahtar Sözcükler

COVID-19, 4C Mortalite Skoru, Mortalite

ABSTRACT

Introduction

COVID-19 is a zoonotic disease that develops as a result of SARS-CoV-2 infection, generally starting with respiratory tract involvement and affecting the multisystem. Respiratory failure due to lung involvement constitutes a large part of hospitalizations and mortality. As a result of the variability of the course of the disease and the increase in the rate of spread, the importance of effective use of resources in the health system is increasing. The 4C Mortality Score for Covid-19 is one of the risk classifications developed for patient management. This study was planned to evaluate the relationship between the prognosis and the 4C Mortality Score of patients hospitalized in the emergency department with a pre-diagnosis of COVID-19. It is thought that the results obtained will help in the planning of the health system for the estimation of mortality and the effective use of resources.

Methods

The study was planned as a retrospective cross-sectional study in which patients admitted to a 3rd level hospital between 01.01.2020 and 30.06.2020 and hospitalized with the diagnosis of Covid-19 were included in the study. Demographic data, laboratory and vital parameters, parameters including 4C Mortality Score, and hospital outcomes of the patients were recorded. Pearson's chi-square test and Mann-Whitney U test were used to compare group variables. Cox regression analysis was used to predict in-hospital mortality and to analyze independent variables other than the 4C Mortality Score and the 4C Mortality Score affecting mortality. Confidence interval was 95% and $p < 0.05$ value was accepted as statistical significance.

Results

Of the 401 patients included in the study, 223 (55.6%) were men, and the median age was 55 (IAA: 25). It was determined that 39 (60.9%) of 64 patients with in-hospital mortality were men. It was determined that the median length of hospitalization was 13 (AAA:23, range 1-185 days) days, increasing mortality 0.901 times, and as the length of hospitalization increased, male deaths were 2.642 times higher than females. It was determined that in the patient group with a 4C score of 0-

3, all of them survived and all deaths were at a score of nine and above (57.8% in score 9-14 / 75% in score >15). It was determined that as the 4C mortality score averages of the patients increased, their mortality also increased (Rpb=. 528 P <.001.). shortness of breath and joint pain, history; hypertension, congestive heart disease/coronary artery disease, chronic renal failure and malignancy, vital signs; blood pressure, pulse, biochemical parameters; When white blood cells, lymphocytes, ferritin, procalcitonin, troponin and D-dimer were evaluated, it was determined that there was a statistical difference between survivors and deaths, but they were not associated with mortality in further analysis.

Conclusion

As a result of the study, our data were found to be similar to the rates of 4C score groups in predicting mortality. It was observed that mortality increased as the 4C score and length of hospital stay of the patients increased. In the advanced survey analysis, it was observed that the parameters measured other than the 4C score, shortness of breath, presence of joint pain, blood pressure, pulse, white blood cell, procacytonin, troponin, D-dimer, ferritin were not effective on in-hospital mortality (COX analysis). As a result, we could not find any data that could add to the 4c score in our study.

Keywords:

COVID-19, 4C Mortality Score, Mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu gelişen, genelde solunum yolu tutulumu ile başlayıp multisistemik etkilenim ile seyreden bir hastalıktır. COVID-19 asemptomatik olabileceği gibi hafif, orta veya şiddetli klinik ile de kendini gösterebilmektedir [1].

2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde pnömoni salgını baş gösterdi ve bu salgının sebebi net anlaşılamadı. Ocak 2020'de bu salgına sebep olarak yeni tip koronavirüs (2019-nCoV) türünün yol açtığı belirlendi. Hastalık oldukça hızlı yayılması ve tıbbi ekipmana ani ihtiyaç oluşturması ile Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edildi ve hastalığa COVID -19 ismini verildi.

SARS-CoV-2 zoonoz kaynaklı bir virüs olup doğal rezervuarlarının yarasalar, ara konağın ise malayan pangolinleri (*Manis javanica*) olduğu düşünülmektedir [2][3]. SARS-CoV-2'nin kişiler arasında damlacık ile ve temas yolu ile bulaştığı belirlendi [4]. COVID-19 tanısı ise SARS-CoV-2' nin ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gösterilmesi ile konulmaktadır [5]. COVID-19 kliniğinde ön planda ateş, öksürük ve nefes darlığı yanı sıra akciğer tutulumu ile beraber ekstrapulmoner yapıların etkilenmesi ile totalde multisistemik semptomlar karşımıza çıkabilmektedir [6]. Hastane yatışları ve mortalitenin ise büyük bir kısmı akciğer tutulumuna bağlı solunum yetmezliği sebebi ile meydana gelmektedir [7]. SARS-CoV-2 tüm yaş grubundan insanları enfekte etmektedir. İleri yaş ve komorbiditeleri olan kişilerde ise hastalığın şiddetli geçme ihtimali daha yüksektir. Kanser hastaları, immünsüprese hastaların ve gebelerin daha yüksek riske sahip oldukları düşünülmektedir [8]. Erkeklerde, kadınlara göre COVID-19'da komplikasyon gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu görülmüştür [9].

Hastalık seyrinin değişkenliği, yeni varyasyonlarla yayılım hızının artması sonucu sağlık sisteminde kaynakların efektif kullanımının önemi de her geçen gün daha da artmaktadır. Hastaların mevcut durumlarına göre uygun tedaviyi uygun koşullarda ve uygun alanlarda almalarının mortalite ve morbiditeleri üzerine etkisi olduğu da açıktır. Yapılan çalışmalarda bulaştırıcılık katsayısı (R_0) 2.2 olarak belirlenmiştir ki bu, enfekte bir kişinin ortalama olarak 2.2 kişiyi de enfekte ettiğini

göstermektedir [10]. Bulaştırmıcılığı yüksek olan COVID-19 hastalığı için özellikle hastalığın artış gösterdiği dalga dönemlerinde hastane yatak ve kaynaklarının yetersiz kalması üzerine ISARIC-4C, COVID-GRAM, qCSI, NEWS gibi bir çok risk sınıflaması geliştirilmiştir [11]. COVID-19 için 4c Mortalite Skoru da bu sınıflamalardan birini oluşturmaktadır. 4C Mortalite Skoru, İngiltere, İskoçya ve Galler'deki 260 hastaneye başvuran pozitif olarak test edilmiş COVID-19 prospektif bir gözlemsel kohort çalışmasından elde edildi [12]. 4C Mortalite Skoru değerlendirilmek üzere sekiz değişken (yaş, cinsiyet, komorbid hastalık sayısı, solunum hızı, oda havası oksijen saturasyonu, bilinç, üre ve crp düzeyleri) içermektedir. 0-21 arasında değişen skor, hastane içi mortaliteyi düşük riskten çok yüksek riske kadar tahmin etmektedir. 4C mortalite skoru hesaplamasında kullanılan parametrelerin yaygın ve kolay olması ile beraber mortalite için mevcut skorlardan daha iyi sonuçlar vermesi kullanımını yaygınlaştırmaktadır [12].

ŞBu çalışmadaki amacımız; COVID -19 öntanısı ile hastaneye yatırılmış hastalarda 4C Mortalite Skorunun ve diğer bağımsız parametrelerin hastane içi mortalite ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

COVID-19 (Koronavirüs hastalığı 2019), SARS-CoV-2 (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2) enfeksiyonu sonucu gelişen, genelde solunum yolu tutulumu ile başlayıp multisistemik etkilenim ile seyreden bir hastalıktır [13].

2.1. Tarihçe

17 Kasım 2019 tarihinde Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde ateş, öksürük, halsizlik ve ishal şeklinde kendini gösteren bir salgın başlamıştır. Salgın, geçmişe dönük araştırıldığında ise kaynağın aynı şehirde bulunan Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'nın olduğu tespit edildi [14]. Bu hastalık hızla yayıldı ve dünya çapında bir salgına neden oldu. World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü, DSÖ) 30 Ocak 2020 yılında şiddetli akut solunum sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) salgınının uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durumu (PHEIC) olduğunu ilan etti [15].

COVID-19'un, 13 Ocak 2020 tarihinde Tayland'da Çin dışındaki ilk vaka tespit edilmiş ve 24 Ocak 2020 tarihinde Fransa'da; Avrupa'daki ilk vaka tespit edilmiştir [16][17].

23 Ocak 2020 de salgının daha fazla yayılmasını önlemek için Çin hükümeti tarafından şehir karantina altına alındı. Şehre yapılan uluslararası uçuşlar iptal edildi. Bir hafta içinde bu salgın ile ilgili hastaneler yapıldı. Hükümet tarafından halka ilaç ve maske dağıtımı yapıldı [18].

COVID 19'a bağlı ilk ölüm 9 Ocak 2020'de meydana gelmiştir. Çin dışında gerçekleşen ilk ölüm 1 Şubat 2020 tarihinde, COVID-19, Influenza B ve Pnömonokok'un bulaşmış olduğu bir adamın hayatını kaybetmesi ile Filipinler'de meydana gelmiştir.

DSÖ'nün, COVID 19 salgını 30 Ocak 2020'de "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" ilan ettiği tarihte Çin 7736 doğrulanmış vaka, 170 ölüm ve Çin dışında 82 vaka olduğunu bildirdi [19]. 9 Şubat 2020 tarihine kadar, Çin 'de Wuhan'a ek olarak bildirilen onaylanmış COVID 19 vakalarının olduğu 330 şehir bildirildi [20].

Hastalık, oldukça hızlı yayılması ve bol miktarda tıbbi ekipmana ihtiyaç oluşturması ile Mart 2020 yılında DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edildi ve bu hastalığa COVID-19 (Koronavirüs hastalığı 2019) adı verildi.

COVID-19'a bağlı Türkiye'deki ilk vaka 11 Mart 2020 ve ilk ölüm ise 15 Mart 2020 tarihinde meydana gelmiştir [16].

24,373,497

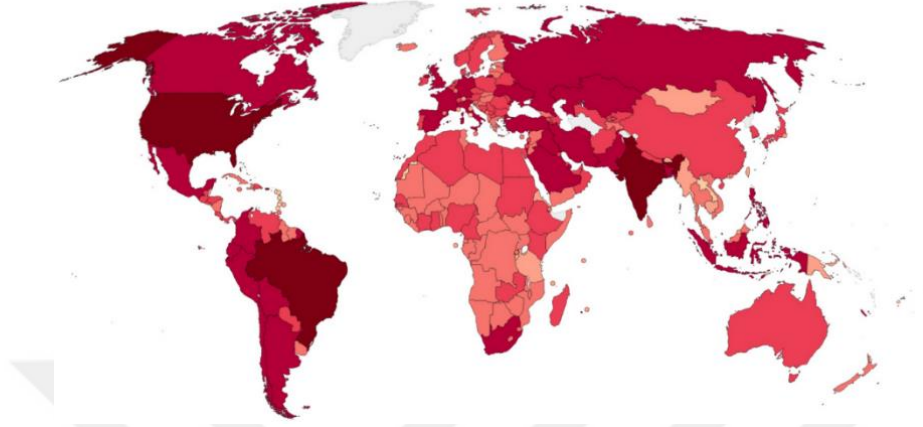
Confirmed cases worldwide

830,518

Deaths worldwide

Jurisdictions with cases confirmed as of August 28, 2020, 11:28 AM GMT+8

1-9 10-99 100-999 1,000-9,999 10,000-99,999 100,000-999,999 1 million or more



Resim 1. Ağustos 2020 ‘de COVID 19 ‘un Dünya üzerindeki dağılımı

DSÖ tarafından 11 Ekim 2020'ye kadar toplanan veriler ışığında 37 milyondan fazla onaylanmış COVID-19 vakası ve 1 milyon ölüm tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri, Hindistan ve Brezilya, dünyada en fazla doğrulanmış vaka sayısına sahip üç ülkedir [15].

İnsan aktivitesindeki azalma ile doğal çevre olumlu yönde etkilendi. Genel karbon emisyonları düştü ve COVID-19 karantinası dünya çapında birçok şehirde hava kalitesinde iyileşmeye ve su kirliliğinde azalmaya yol açtı [21].

2.2. Epidemiyoloji

Coronavirüsler önemli insan ve hayvan patojenleridir.

COVID-19 tespit edilen hastaların %5'i ve hastaneye yatanların %20'si yoğun bakım gerektiren ciddi semptomlar yaşamaktadır [13].

SARS-CoV-2, zoonoz kaynaklı bir virüs olup doğal rezervuarlarının yarasalar ara konağın ise malayan pangolinleri (*Manis javanica*) olduğu belirlenmiştir [3].

SARS-CoV-2 ‘e herkes duyarlı kabul edilir ve medyan yaşı yaklaşık 50 yıldır [22]. Erkek kadın hastalara göre COVID-19 sonucu komplikasyon gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu görülmüştür [8].

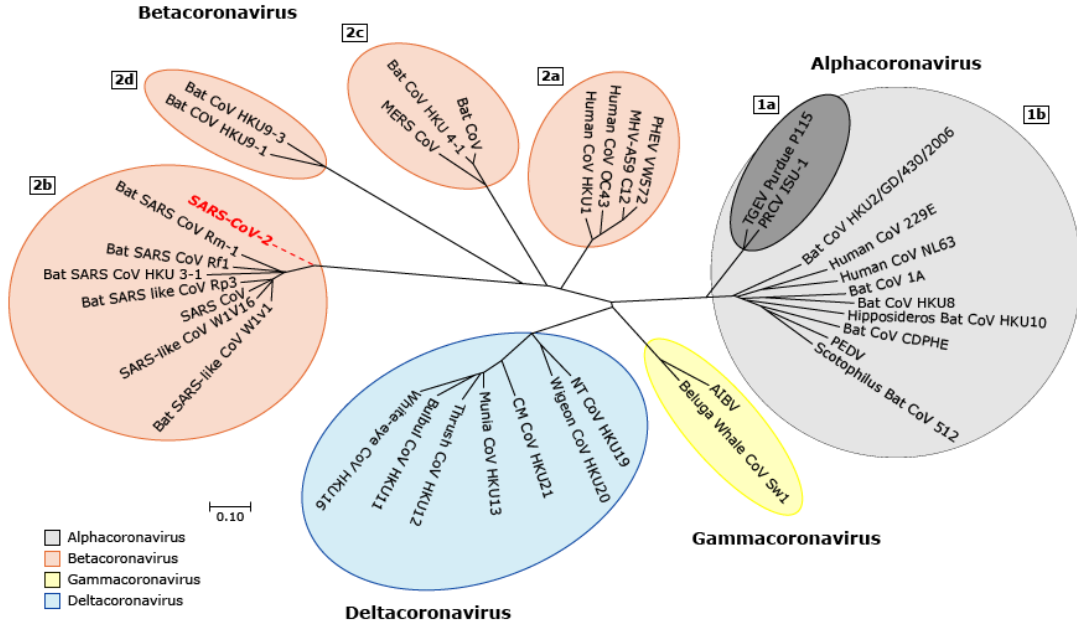
Yapılan çalışmalarda bulaştırıcılık katsayısı (R_0) 2,2 olarak belirlenmiştir ki bu, enfekte bir kişinin ortalama olarak 2.2 kişiyi de enfekte ettiğini göstermektedir [10].

2.3. Viroloji

Coronavirüsler yuvarlanmış mRNA (Messenger ribonükleik asit) kullanarak kullanan Nidovirales düzeninde aile olarak sınıflandırılır. Coronavirüs ailesi dört alt sınıfa ayrılır: alfa, beta, gama, deltadır.

İnsan coronavirüsleri (HCoV'ler) (Resim 2):

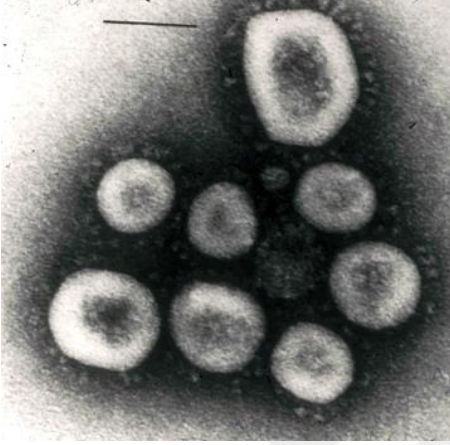
- **Alfa coronavirüsler:** HCoV-229E ve HCoV-NL63
- **Beta coronavirüsler:** HCoV-HKU1, HCoV-OC43, Orta Doğu solunum sendromu coronavirüsü [MERS-CoV], şiddetli akut solunum sendromu coronavirüsü [SARS-CoV] ve SARS-CoV-2 [23]



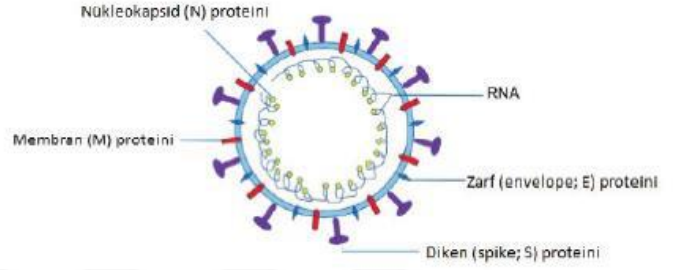
Resim 2. Koronavirüslerin filogenetik ağacı

Klinik pratikte en yaygın koronavirüsler 229E, OC43, NL63 ve HKU1'dir ve bunlar tipik olarak bağışıklığı yeterli kişilerde soğuk algınlığı semptomlarına neden olur [13].

Elektron mikrograflarındaki karakteristik taç benzeri görünümünden adını alan orta büyüklükte zarflı pozitif sarmallı RNA (ssRNA) virüsleridir (Resim 3).



Resim 3 . Coronavirüs elektron mikrografi



Resim 4: Koronavirüs şematik yapısı

SARS-CoV-2yapılan genom analizleri ile BaTCoV RaTG13 ile benzerliği gösterildi. Bu sebeple virüsün yarasa kökenli olabileceği düşünülmektedir [15]

Soğuk algınlığı insan koronavirüslerinin hiçbirisi (HCoV-OC43, HCoV-NE63, HCoV-HKU1 ve HCoV-229E) doku kültüründe kolayca çoğalmaz ve yakın zamana kadar bu, çalışmalarında ilerlemeyi engellemiştir.

Nükleokapsid proteini (N), kapsidi genomun dışında oluşturur ve genom ayrıca üç yapısal proteinle ilişkili bir zarfla paketlenir: zar proteini (M), Spike proteini (S) ve zarf proteini (E) (resim 4) [24]. SARS-CoV-2, dört yapısal protein (S, E, M ve N) ve on altı yapısal olmayan protein (nsp1-16) içerir [25]. Koronavirüslerin konak hücrelere girişine spike glikoprotein (S proteini) aracılık eder. Transmembran diken glikoproteinleri, viral yüzeyden çıkıntı yapan homotrimerler oluşturur. Spike glikoprotein, koronavirüslerin girişi için kritik öneme sahiptir, bu nedenle çekici bir

antiviral hedefdir [26]. Zarf proteini (E-protein) yaklaşık yetmişbeş aminoasitten oluşan küçük bir proteindir. Virionların salınması ve toplanması ile görevli bu protein ise potansiyel bir ilaç hedefi olarak da kabul edilmektedir [25]. Membran proteini (M-protein) E, N ve S-proteinleri ile fonksiyon gösteren RNA'nın paketlenmesinde önemli rol üstlenen yaklaşık 222 aminoasitten oluşmuş bir yapısal proteindir [25]. Nükleokapsid proteinler (N-Protein) viral RNA'nın paketlenmesinde önemli rol oynar [27]. Viral RNA sentezinin düzenlenmesinde rol oynayabilir ve virüs tomurcuklanması sırasında M proteini ile etkileşime girebilir. Altı sarmal demet (6-HB), HR1(heptad repeat) ve HR2 tarafından oluşturulur ve SARS-CoV veya SARS-CoV-2 spike proteininin hâkim olduğu membran füzyonu için kritiktir, bu da HR1 ve HR2'yi çekici bir ilaç hedefi yapar [28]. SARS-CoV-2'nin spike proteini, spesifik olarak ACE2 (anjiyotensin dönüştürücü enzim 2) reseptörünü tanıyan bir RBD (The Receptor Binding Domain) içerir. RBD, antiviral bileşikler ve antikolar için kritik bir hedefdir [29].

2.4. Patofizyoloji

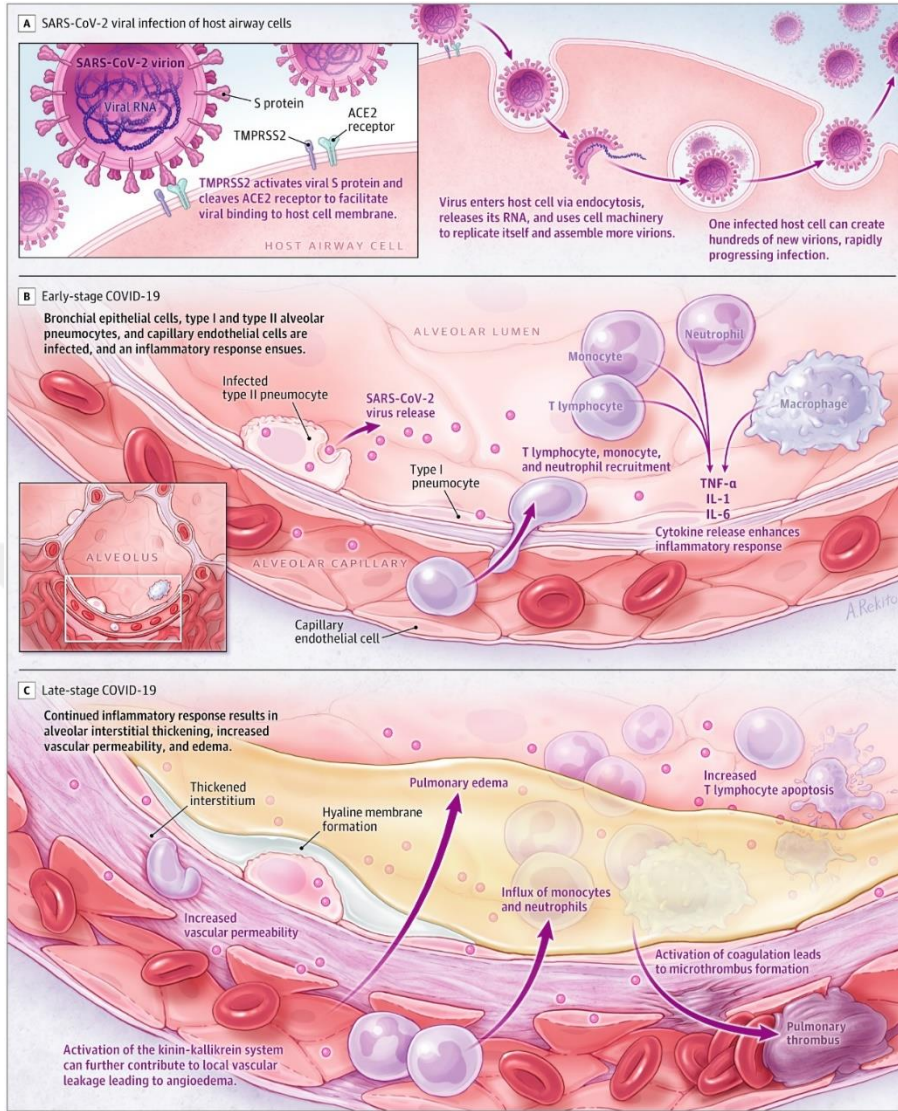
Virüsün hastalık yapma kapasitesini, konak aralığını ve patogenezi belirleyen SARS-CoV-2'nin reseptör tanıma mekanizmasını anlamak önemlidir. Hem SARS-CoV-2 hem de SARS-CoV, insanlarda ACE2'yi tanır [30]. Akciğer, kalp, bağırsak, böbrek ve endotel hücrelerinde ACE-2 reseptörleri bulunmaktadır.

Enfeksiyonun başlarında, SARS-CoV-2, ACE2 reseptörü'ne bağlanan viral S proteini aracılığıyla nazal ve bronşiyal epitel hücreleri ve pnömositler gibi hücreleri hedefler. Konak hücrede bulunan tip 2 transmembran serin proteaz (TMPRSS2), ACE2'yi parçalayarak ve koronavirüsün konakçı hücrelere girişine aracılık eden SARS-CoV-2 S proteinini aktive ederek viral alımı destekler. ACE2 ve TMPRSS2, konakçı hedef hücrelerde, özellikle alveolar epitelyal tip II hücrelerde eksprese edilir (Resim 5) [31]. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin (RAS) uyarılması ve anjiyotensin-2 artışı ile sonuçlanır. Endotel hücresinin enfeksiyonu, apoptoz ve RAS dengesindeki bozulma; iskemi, pulmoner damar geçirgenliği artar ve akciğer ödemi, hiperkoagülabilité gibi birçok bozuklukla sonuçlanır [31].

Virüsün hücre içine girmesi ile viral ve hücrel zarların birleşmesi gerçekleşir. Virion RNA'sından RNA polimeraz ile translasyon ve transkripsiyon başlar. Bu mekanizma vasıtasıyla SARS-CoV-2 için yapısal ve yapısal olmayan proteinler sentezlenir ve bir araya getirilir ve tamamlandıktan sonra veziküller halinde hücre zarına taşınır ve hücre dışına salınır [32].

SARS-CoV-2 T lenfosit hücrelerini enfekte edip öldürdüğünde COVID-19'lu kişilerde derin lenfopeni meydana gelebilir [13].

Viral çoğalması hızlandığında epitelyal-endotelyal bariyer bütünlüğü tehlikeye girer. SARS-CoV-2, epitel hücrelerini ve pulmoner kapiller endotel hücrelerini enfekte eder ve inflamatuvar yanıtı gelişir ve monosit ve nötrofil akışını tetikler [33]. İnterstisyel mononükleer inflamatuvar infiltratlar ve ödem, görüntülemelerde buzlu cam opasiteleri görünür. Alveolar boşlukları hiyalin membran oluşumu ile dolduran pulmoner ödem, erken faz akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ile uyumlu olarak takip eder [33]. Endotel bariyerinin bozulması ile COVID-19'un karakteristik özelliklerinden olan azalmış alveolar-kılcal oksijen iletimi ve bozulmuş oksijen difüzyon kapasitesi gelişir [13].



Resim 5. *Coronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) İmmünopatogenezi*

COVID-19'da pıhtılaşmanın aktivasyonu ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi meydana gelir. Çin'den yayınlanan bir raporda, COVID-19'dan ölen 183 kişinin %71'inin yaygın intravasküler pıhtılaşma kriterlerini karşıladığını belirtti [34]. Hiperkoagülasyon sonucu ile serebrovasküler hastalıklar, pulmoner tromboemboli, gebelik kaybı, arteriyel ve venöz trombozlar, osteonekroz gibi ciddi sorunlar ortaya çıkabilmektedir (Tablo 1.) [35]

Tablo 1. COVID-19’da hiperkoagülopati nedenleri

1. Endotel hasarına sekonder olarak koagülasyon kaskadının aktivasyonunun [36][37]
2. ACE-2 reseptörünün hücrede parçalanması ile Anjiyotensin-2’nin artması [37]
3. ARDS’ye sekonder hipoksi sonucu, hipoksiyle indüklenen transkripsiyon faktörünün (Hypoxi-Inducible Transcription Factor: HIF) indüklenmesi [38]
4. Pulmoner inflamasyona sekonder Thrombopoietin artması sonucu da trombositoz [38]
5. Sitokin fırtınası nedeni ile koagülasyon kaskadının aktive olması [35]

Enfeksiyona düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden viral sepsis gelişimi, çoklu organ yetmezliğine daha fazla katkıda bulunabilir [13][33].

2.5. Bulaşıcılık

Yarasalar, SARS-CoV-2'nin doğal rezervuarı gibi görünmektedir.

Enfekte olan ve olmayanlar arasındaki korunmasız yakın temas sırasında fomitler ve damlacık yoluyla (aerosol) bulaşır. Semptomatik ve asemptomatik hastalar hastalığın asıl kaynağıdır. Dolaylı temas yoluyla da yayılabilir. Virüs içeren damlacıklar elleri kirletir, insanlar daha sonra ağız, burun ve gözlerin mukoza zarlarına temas ederek enfeksiyona neden olur [13][15]. Tahmini bulaşmanın %48 ila %62'si presemptomatik taşıyıcılar yoluyla gerçekleşebilir [13].

Enfekte asemptomatik kişiye en az 15 dakika boyunca yaklaşık 1,8 metre (yaklaşık 6 fit) ve semptomatik olan bireylerle daha kısa süreli maruziyet daha yüksek bulaşma riski ile ilişkilirken; asemptomatik kişiyle olan kısa süreli temasların bulaşma riski daha düşüktür [39]. COVID-19 pozitif olan bir bireyle seyahat etmek yüksek riskli bir maruziyettir, Hastalığın şiddetine göre ağır ve hafif semptomlu olgular arasında yaklaşık 60 kat viral yük farkı bulunmaktadır.

SARS-CoV-2; solunum ile ilgisi olmayan sekresyonlarda da (dışkı, kan, oküler sekresyonlar ve semen) tespit edilmiştir, ancak bu sekresyonların bulaştırıcılıktaki rolü belirsizdir [39].

Enfekte olmuş kişilerin, üst solunum yolu örneklerinden alınan viral RNA seviyelerinin en yüksek olduğu dönemin enfeksiyonun ilk 7 -10 günü içinde bulaşıcı olma olasılığı daha yüksektir [40]. COVID-19 semptomları başlamadan yaklaşık 2 gün önce bu kişilerin bulaştırıcılığının başladığını ve kişilerin semptomların bitmesi ile bulaştırıcılığın bittiği düşünülmektedir [16]. Bu verilerin çoğu pandeminin ilk yılında toplandı. Omicron varyantına ilişkin veriler, viral RNA'nın zirvesinin ve enfeksiyöz virüs bulaşma olasılığının biraz sonra, semptom başlangıcından 3-6 gün sonra olabileceğini düşündürmektedir [41]. Viral RNA miktarı; süresi değişkendir ve yaş ve hastalığın ciddiyeti ile artabilir

Dolaylı temasla bulaşma riski (örneğin, enfeksiyonlu birini sokaktan geçirmek, daha önce enfeksiyonlu biri tarafından kullanılan eşyaların kullanılması) tam olarak belirlenmemiştir ve muhtemelen çok düşüktür. COVID-19 pozitif tespit edilen hastaların birçoğunun, tanıdan önceki haftalarda COVID-19 ile yakın temasta bulunduğunu tespit edilmemiştir [41].

SARS-CoV-2'un başlangıçta bir hayvan konakçısından insanlara bulaştığı düşünülmektedir, fakat evcil hayvanlar dahil hayvanlardan insanlarda önemli bir enfeksiyon kaynağı olduğuna dair kanıt yoktur.

SARS-CoV-2 için enfeksiyonu başlatabilecek cansız yüzeylerdeki minimum virüs partikül dozunu bilmeden yorumlamak zordur. Paslanmaz çelik ve plastik gibi geçirimsiz yüzeylerde viral yük, karton gibi geçirgen yüzeylere göre daha yüksek seviyelerde devam ediyor gibi görünmektedir (Tablo 2). Yüzeylerde tespit edilen virüs miktarının 48-72 saat içinde bozulmaktadır [42].

Tablo 2. COVID- 19'un yüzeylerde bulunma süreleri

- Havada 3 saat
- Bakırda 4 saat
- Kâğıt yüzeyde 24 saat
- Karton yüzeyde 24 saat,
- Metal yüzeylerde 2-5 gün
- Çelik 3 gün
- Plastik yüzeylerde 3 gün
- Alüminyum 3 gün
- Ahşapta 4 gün
- Cam yüzeylerde 5 gün

2.6. Öykü

İleri yaş, komorbidite sayısının fazlalığı, gebelik, kanser, immunsuprese olması hastalığın şiddetli olması için yüksek risk faktörleridir (Tablo 3 ve Tablo 4) [8].

COVID-19 hastalarının sadece %25'inin komorbiditeleri olmasına rağmen, hastanede yatan COVID-19 hastalarının %60 ila %90'ının komorbiditeleri vardır. Hastanede yatan hastalarda en sık görülen komorbiditeler arasında hipertansiyon (%48-57), diyabet (%17-34), kardiyovasküler hastalık (%21-28), kronik akciğer hastalığı (%4-%28), kronik böbrek hastalığı (%3-13), malignite (%6-8) ve kronik karaciğer hastalığı (<%5) mevcuttur [43].

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'ne göre tanımlanmış risk faktörleri Tablo 3 'te belirtilmiştir.

Tablo 3. CDC'ye Göre Ağır Hastalık Risk Faktörü Olabilecek Komorbiditeler

Kesin ve Olası Risk Faktörleri *[en az 1 meta-analizde veya sistematik incelemede (yıldızlı koşullar) veya gözlemsel çalışmalarda ağır hastalık ile ilişkili olan komorbiditeler]*

- Kanser
- Serebrovasküler hastalık
- Kronik böbrek hastalığı
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve diğer akciğer hastalıkları (interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibroz, pulmoner hipertansiyon dahil)
- Diabetes mellitus, tip 1 ve tip 2
- Down Sendromu
- Kalp rahatsızlıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopati)
- HIV
- Demans dahil nörolojik durumlar
- Obezite (VKI ≥ 30 kg/m²) ve fazla kilo (VKI 25-29 kg/m² arasında olan)
- Gebelik
- Sigara (aktif içici veya bırakmış)
- Orak hücreli anemi
- Solid organ veya kan kök hücre nakli
- Madde kullanım bozuklukları
- Kortikosteroidlerin veya diğer immünsupresif ilaçların kullanımı

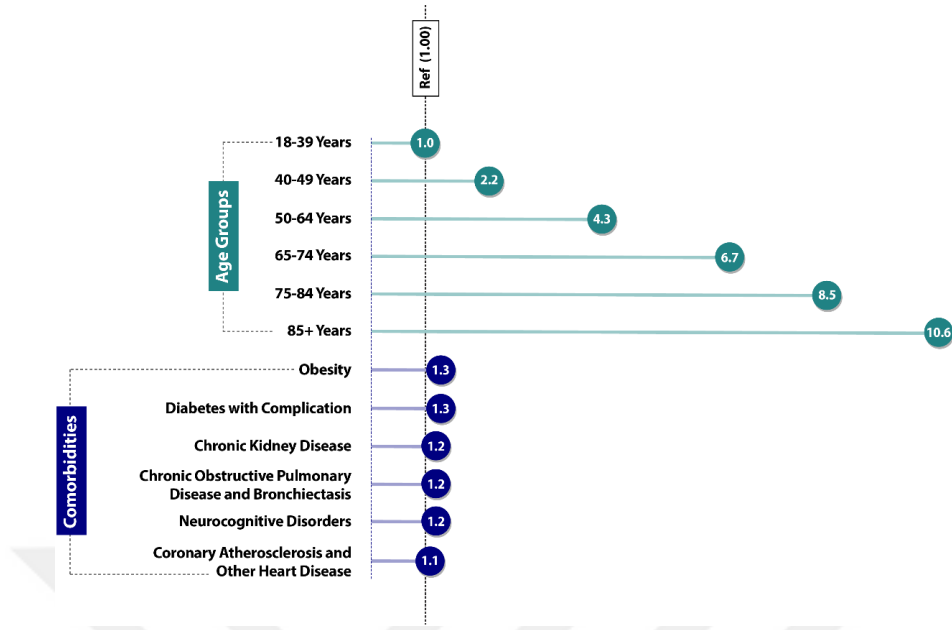
Olası Risk Faktörleri *(çoğunlukla vaka serileri, vaka raporları veya küçük örneklemli çalışmalar)*

- Kistik fibrozis
- Talasemi

Olası Risk Faktörleri Ancak Kanıtlar Karışık *(en az 1 meta-analizde veya sistematik incelemede şiddetli COVID-19 ile ilişkilendirilmiş, ancak farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmış)*

- Astım
- Hipertansiyon
- İmmün yetmezlikler
- Karaciğer hastalığı

CDC: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri, Centers for Disease Control and Prevention



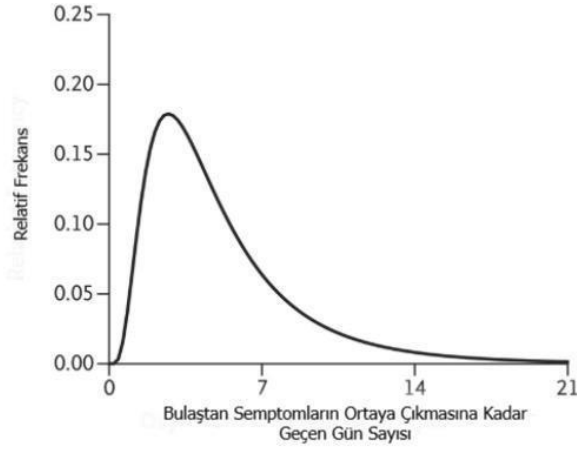
Resim 6. Seçili yaş grupları ve komorbid koşullar için Covid 19 ölüm risk oranı (RR)

Tablo 4. Şiddetli hastalık riskini arttıran komorbidler

- Tip 2 Diyabetes Mellitus
- Malignite
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- İmmünsüpresyon
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kardiyak hastalıklar (koroner arter hastalığı, kardiyomiyopatiler, kalp yetmezliği)
- Obezite
- Orak hücreli anemi

2.7. Klinik

COVID-19 hastalığı bulguları ortalama 5,2 günlük bir kuluçka zamanı sonrası ortaya çıkmaktadır. Semptom başlamasından virüsün etkinliğini kaybetmesine kadar olan zaman ise medyan olarak 14 gün iken bu zaman aralığı 6 ile 41 gün arasında değişkenlik göstermektedir [10] (Resim 7).



Resim 7. COVID-19 ‘un tahmini kuluçka süresi dağılımı

En sık görülen üç semptom ateş, öksürük ve miyalji'dir. COVID-19'u diğer hastalıklardan ayıracak özgün bir belirti ve bulgusu yoktur (Tablo 5)

Tablo 5. COVID- 19 semptomları *

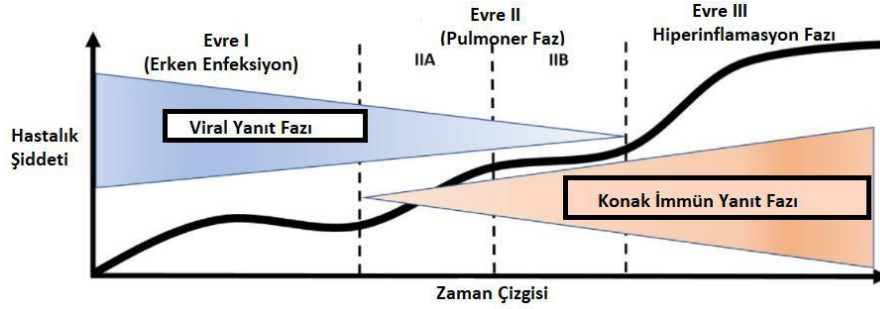
- Öksürük (%50)
- Ateş (%43)
- Myalji (%36)
- Baş ağrısı (%34)
- Dispne (%29)
- Boğaz ağrısı (%20)
- İshal (%19)
- Bulantı kusma (%12)
- Anosmi veya koku anomalisi (<%10)
- Ageusia veya diğer tat anomalisi
- Rinore ve/veya burun tıkanıklığı
- Göğsü ağrısı
- Halsizlik

*CDC bildirilen 370.000’den fazla COVID-19 vakalarının raporunda

Hastanede yatan COVID-19 tespit edilen hastaların en sık görülen semptomlar olarak; ateş (%90), kuru öksürük (%60-86), nefes darlığı (%53-80), yorgunluk (%38), bulantı/kusma veya ishal (%15-%39) ve miyali (%15-%44) tespit edilmiştir [44].

Tablo 6. COVID – 19 Klinik Fazları

Faz I	Erken enfeksiyon faz	• Virüsün vücuda girdiği ve çoğaldığı dönem • Asemptomatik veya hafif semptomlar gelişir.
Faz II	İmmun cevabın başladığı faz	• Hipoksemi, takipne, dispne gibi pulmoner semptomlar gelişir.
Faz III	Hiperinflamatuar faz (abartılı immün cevap)	• Sitokin fırtınası, ARDS, şok, multiorgan yetmezliği gibi lethal tablolar gelişir.



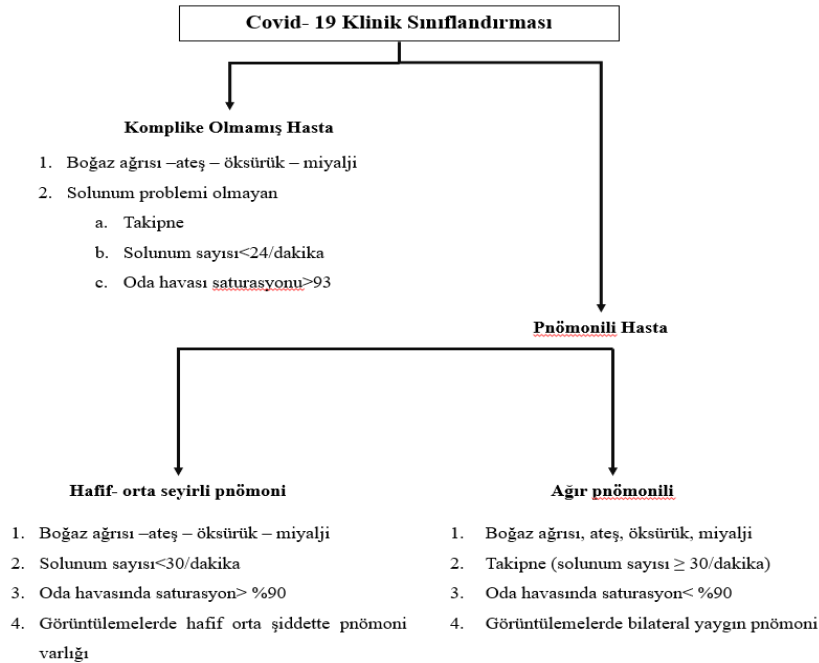
Resim 8. COVID – 19 Klinik Fazları

2.7.1 Klinik Sınıflandırma

Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan kılavuza göre Hastalar komplike olmamış ve pnömonili hasta olarak iki gruba ayrılır. Pnömonili hasta grubu ise “hafif-orta seyirli pnömonili” ve “ağır pnömonili” olarak iki gruba ayrılır (Şekil 1) [45].

CDC’e göre “ağır hastalık” tanımı; COVID-19 sebepli ciddi hastalık ile servis veya yoğun bakım ünitesi yatış, entübasyon durumu, mekanik ventilasyona bağlı olmak veya ölüm olarak tanımlanmaktadır.

COVID-19 tanısı almış hastaların bir kısmında akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) gelişmesi veya hastalığın diğer komplikasyonları sebebi ile hastaların klinik kötüleşmesi ve ölüm görülebilir. ARDS'den ölüme kadar ilerleyen tablo ile ilişkili risk faktörleri olarak ileri yaş, nötrofili ve organ ve koagülasyon bozuklukları yer almaktadır. İleri yaş kişilerin immün sistemi daha zayıf olduğu için ARDS gelişme ve ölüm riski daha yüksektir [46].



Şekil 1. COVID 19 Klinik Sınıflandırması

2.7.2. 4C Mortalite Skoru

Hastalık seyrinin değişkenliği, yeni varyasyonlarla yayılım hızının artması sonucu sağlık sisteminde kaynakların efektif kullanımının önemi de her geçen gün artmaktadır. Hastaların mevcut durumlarına göre uygun tedaviyi uygun koşullarda ve uygun alanlarda almalarının mortalite ve morbiditeleri üzerine etkisi olduğu da açıktır. Yapılan çalışmalarda bulaştırıcılık katsayısı (R_0) 2.2 olarak belirlenmiştir ki bu, enfekte bir kişinin ortalama olarak 2.2 kişiyi de enfekte ettiğini göstermektedir [10].

Bulaştırıcılığı yüksek olan COVID 19 hastalığı için özellikle hastalığın artış gösterdiği dalga dönemlerinde hastane yatak ve kaynaklarının yetersiz kalması üzerine ISARIC-4C, COVID-GRAM, qCSI, NEWS gibi birçok risk sınıflaması geliştirilmiştir [11]. COVID-19 için 4C Mortalite Skoru da bu sınıflamalardan birini oluşturmaktadır.

4C Mortalite Skoru, İngiltere, İşkoya ve Galler'deki 260 hastaneye başvuran pozitif olarak test edilmiş COVID-19 prospektif bir gözlemsel kohort çalışmasından elde edildi [12].

4C Mortalite Skoru değerlendirilmek üzere sekiz değişken (yaş, cinsiyet, komorbid hastalık sayısı, solunum hızı, oda havası oksijen saturasyonu, bilinç, üre ve CRP düzeyleri) içermektedir. 0-21 arasında değişen skor, hastane içi mortaliteyi düşük riskten çok yüksek riske kadar tahmin etmektedir. 4C mortalite skoru hesaplamasında kullanılan parametrelerin yaygın ve kolay olması ile mortalite için mevcut skarlardan daha iyi sonuçlar vermesi kullanımını yaygınlaştırmaktadır [12].

Tablo 7. 4C Mortalite Skorlama Sistemi

Yaş	<50	0
	50-59	2
	60-69	4
	70-79	6
	≥80	7
Cinsiyet	Kadın	0
	Erkek	1
Komorbid Sayısı	0	0
	1	1
	≥2	2
Solunum (solunum/dk)	<20	0
	20-29	1
	≥30	2
Oda Havası Oksijen Saturasyonu	≥92%	0
	<92%	2
GKS	15	0
	<15	2
Üre veya BUN	Üre <7 mmol/L (<42 mg/dL) veya BUN <19.6 mg/dL	0
	Üre ≥7 to ≤14 mmol/L (≥42mg/dL to ≤84 mg/dL) veya BUN ≥19.6 to ≤39.2 mg/dL	1
	Üre >14 mmol/L (>84 mg/dL) veya BUN >39.2 mg/dL	3
	<50 mg/L (<5 mg/dL)	0
	50-99 mg/L (5-9.9 mg/dL)	1
	≥100 mg/L (≥10 mg/dL)	2

BUN: kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein, GKS: glaskow koma skalası

Tablo 8. 4C Mortalite Skoru ve Mortalite İlişkisi

4C Mortalite Skoru	Risk Grubu	Hastane içi Mortalite
0-3	Düşük	1.2-1.7%
4-8	Orta	9.1-9.9%
9-14	Yüksek	31.4-34.9%
≥15	Çok Yüksek	61.5-66.2%

2.8. Teşhis

Ateşi ve/veya solunum semptomu olan herkeste COVID-19 olasılığı düşünülmelidir. Pandemi nedeni ile doktorların COVID-19 şüphesi için düşük bir eşiği olmalıdır. COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek spesifik klinik özellikler yoktur. Birkaç çalışma, pozitif bir SARS-CoV-2 testi ile en güçlü şekilde ilişkili semptomların tat ve koku kaybı olduğunu öne sürmüştür [47]. Mikrobiyolojik testler yapılmadan hiçbir klinik bulgu COVID-19 tanısını kesin olarak koydurmaz.

COVID-19 tanısı için mevcut altın standart yöntem nazofaringeal sürüntü veya bronşiyal aspirat gibi solunum örneklemeleri ile alınan örnekten virüsün RNA'sını Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri ((NAAT)ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonunun (RT-PCR)) ile izole edilmesidir [48]. Elde edilen numunelerin 4°C'de saklanması gerekmekte ve en yakın zamanda viral genetik materyalin amplifikasyonunun bir ters transkripsiyon işlemi ile yapıldığı merkeze gönderilmelidir [49].

Oral veya tükürük numuneleri ile kullanım için onaylanmamıştır. Balgam örneklerinde kullanılan PCR testinin tanı için en hassas yöntem olduğunu gösterilmiştir [50].

Yaklaşık 8000 katılımcıyı içeren 23 çalışmanın meta-analizinde, nazofaringeal sürüntü örneklerindeki PCR sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, duyarlılıklar nazal

sürüntü örnekleri için %86, tükürük örnekleri için %85 ve boğaz sürüntüleri için %68, burun ve boğaz sürüntülerinin kombinasyonu %97'du [51]. Alt solunum yolu numunelerinin viral yükleri daha yüksek olabilir ve üst solunum yolu numunelerine göre pozitif olma olasılığı daha yüksektir.

Enfekte kişilerde bazı durumlar negatif sonuca yol açabilmekte olup bu durumlar Tablo 9'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Yalancı negatifliğe sebep olan durumlar

-
- Hasta materyalinin çok az olduğu kalitesiz örnek
 - Örneğin, enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde alınması
 - Örneğin uygun bir şekilde işlenmemesi ve gönderilmemesi
 - PCR inhibisyonu veya virüs mutasyonu gibi testin doğasında bulunan teknik nedenler
 - SARS-CoV-2 virüsünün semptomatik ve asemptomatik vakalarda dalgalı saçılım göstermesi

COVID-19 hastalığı için yüksek şüpheli kişilerde alınan testin negatif sonuçlanması halinde alt solunum yolundan örnek alınıp tekrar değerlendirilmesi önerilmekte olup bu tekrar testinin net zaman aralığı kesin olarak belirlenememiştir. Son kılavuzlarda önerilen ise 24 ile 48 saat sonra örneğin yinelenmesidir [16].

Viral enfeksiyona sekonder olarak üretilen IgM ve IgG düzeyi tetkik edilen serolojik testler gibi daha basit ve hızlı yöntemler; moleküler testin duyarlılığını ve doğruluğunu artırmak ve ayrıca daha büyük bir nüfuslarda antikor profillerini değerlendirmek için tarama amacıyla kullanılabilir [52].

Antikorlar semptomların başlangıcından yaklaşık 1-3 hafta sonra tespit edildiğinden, bu testler toplumun genel enfeksiyon oranını (asemptomatik enfeksiyon oranı dahil) saptamak için kullanılabilir [52].

2.9. Laboratuvar

Lenfopeni, trombositopeni, yüksek karaciğer enzimleri, yüksek laktat dehidrojenaz, yüksek inflamatuvar belirteçler (CRP), yüksek D-dimer, yüksek protrombin zamanı, yüksek troponin, yüksek kreatin fosfokinaz, yüksek böbrek değerleri kötü prognoz ile ilişkilidir (Tablo 10) [46].

Pnömoni birçok hastada başvuru anında prokalsitonin seviyeleri normaldir. Yoğun bakım ünitesi bakımına ihtiyaç duyanlarda, yükselme olasılıkları daha yüksektir.

Tablo 10. COVID 19 da kötü prognoz ile ilişkili laboratuvar bulguları

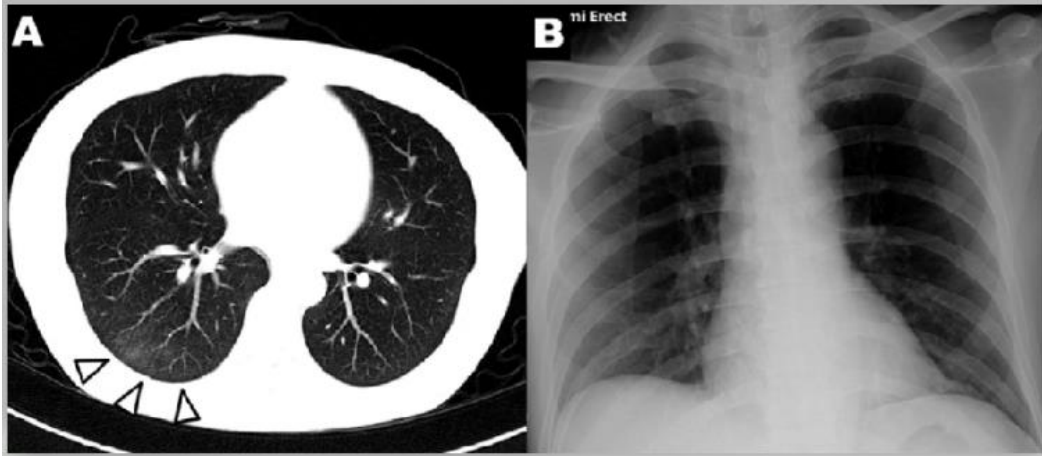
D-dimer	>1000 ng/ml (normal aralık <500 ng/ml)
CRP	>100 mg/L (normal aralık <8 mg/L)
LDH	>245 birim/L (normal aralık 110-210 birim/L)
Troponin	>2 kat yükseklik
Ferritin	>500 mcg/L (normal aralık K:10-200 mcg/L E:30-300 mcg/L)
CPK	>2 kat yükseklik
Lenfosit	< 800 microL (>21 yaş için 1000-4800/microL)

2.10. Görüntüleme

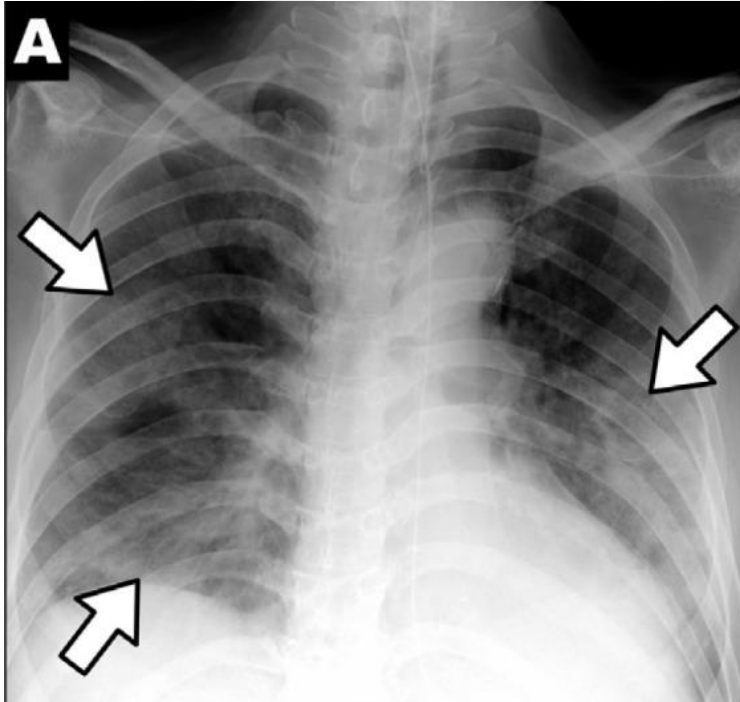
2.10.1. Direkt Grafi

Temel X-Ray’de COVID- 19 teşhisi için düşük bir duyarlılığa (%69) sahiptir (resim 9). Kronik akciğer hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği gibi altta yatan komorbiditeler X-Ray yorumunu zorlaştırmaktadır [53].

Yaygın anormal radyografi bulguları, bilateral, periferik ve alt akciğer bölgesi dağılımları ile konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleridir. Akciğer tutulumu, semptom başlangıcından 10 -12 gün sonra artmaktadır.



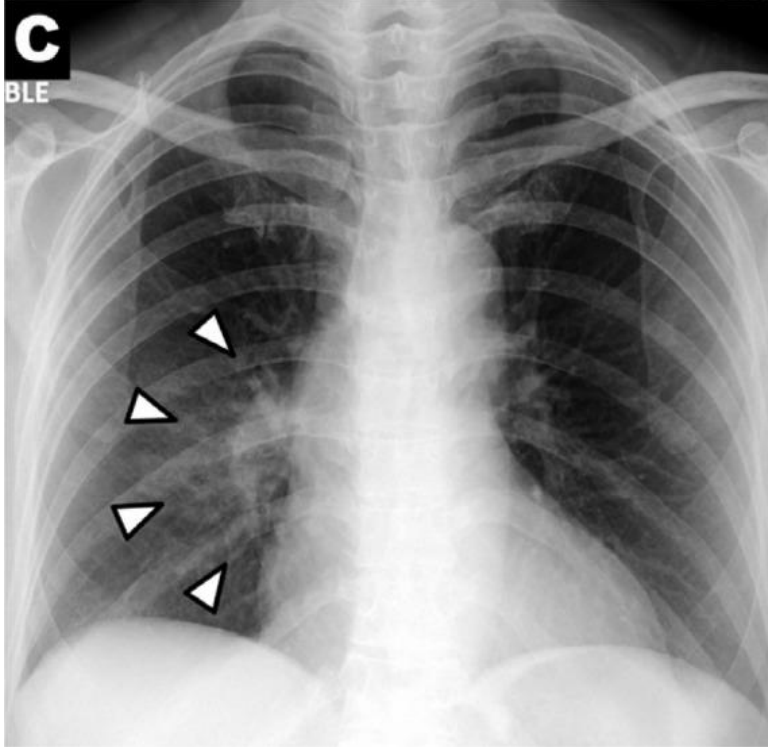
Resim 9. COVID – 19 BT’ de görülen periferel buzlu cam dansiteleri(A) X-Ray’de görülmemesi



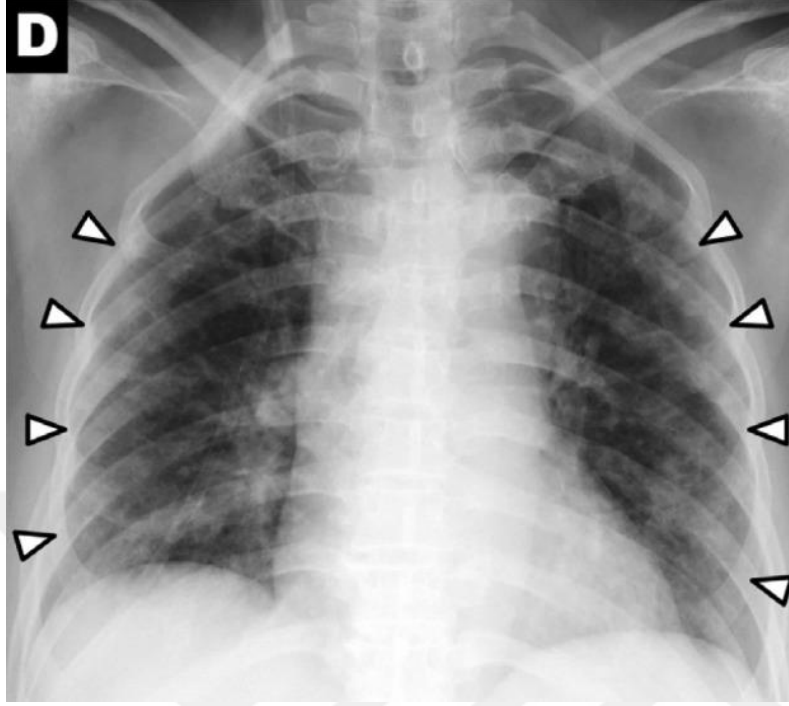
Resim 10. COVID-19 un yamalı konsolidasyonlar



Resim 11. COVID-19 plevral effüzyon varlığı



Resim 12. COVID -19 perihiler dağılım



Resim 13. COVID -19 periferik dağılım

2.10.2. Bilgisayarlı Tomografi

Toraks BT göğüs direkt grafisinden daha duyarlı olmasına rağmen hiçbir bulgu COVID-19 olasılığını tamamen ekarte ettirmez. Torasik Radyoloji Derneği (STR) ve Amerikan Acil Radyoloji Derneği (ASER), Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) ve Kuzey Amerika Radyoloji Derneği (RSNA) COVID-19 pnömonisini teşhis etmek için ilk basamak testi ve tarama testi olarak toraksın bilgisayarlı tomografisi (BT) kullanılmaması gerektiğine dair benzer kılavuzlar yayınladı [53][54].

Nisan 2020'de Fleischner Derneği, klinisyenlere torasik görüntülemenin kullanımı konusunda rehberlik sunmak için çok uluslu bir fikir birliği bildirisi yayınladı. Açıklama yapısı, değişen şiddet derecelerinde COVID-19 enfeksiyonu olduğu bilinen veya şüphelenilen hastaların üç klinik senaryosu etrafında toplanmıştır. Panel üyelerinin uzman görüşlerine dayanarak, öneriler yayınlandı:

- Asemptomatik bireylerde COVID-19 için bir tarama testi olarak rutin görüntüleme için endikasyon yoktur.
- COVID-19'lu stabil entübe hastalarda günlük CXR için endikasyon yoktur.
- Enfeksiyondan kurtulduktan sonra fonksiyonel bozukluk, hipoksemi veya her ikisi varsa BT endikasyonu vardır [54].

COVID- 19 tanılı 2700' den fazla hastada toraks BT bulguları değerlendiren çalışmaların sistematik incelenmesi ile yaygın olan bulgular kaydedildi [55].

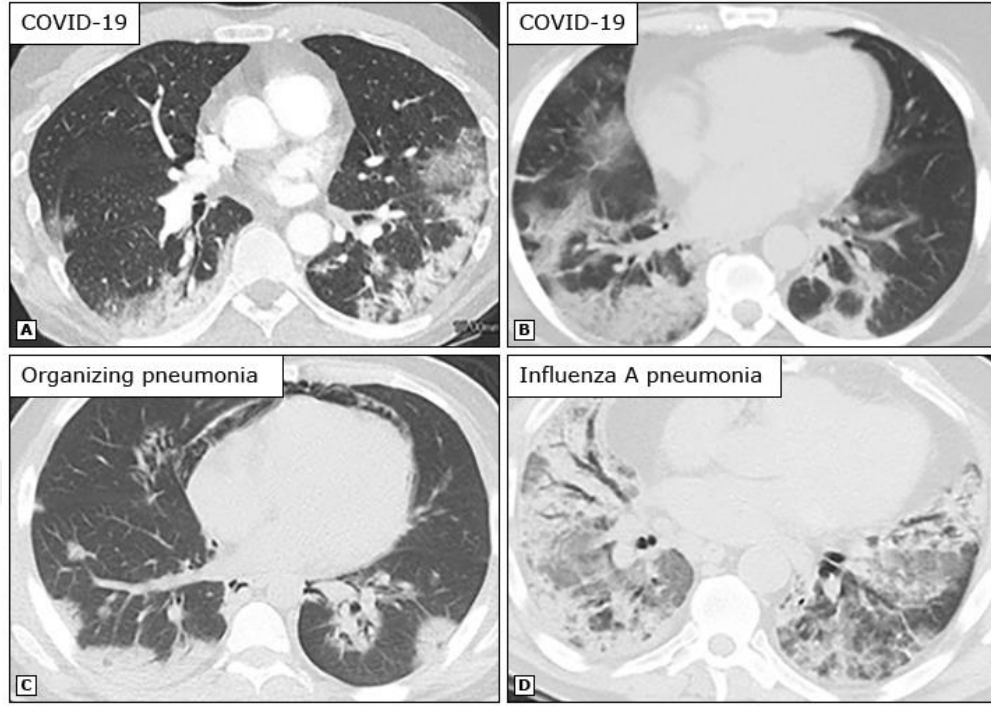
Tablo 11. COVID -19' un Toraks BT bulguları

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Buzlu cam dansiteleri (%83) • Karışık konsolidasyonlu buzlu cam dansiteleri (%58) • Plevral kalınlaşma (%52) • İnterlobüler septal kalınlaşma (%48) • Hava bronkogramları (%46) • Daha az bronşiektazi, pleural effüzyon, perikardial effüzyon ve lenfadenopati |
|--|

COVID-19'daki toraks BT anormallikler genellikle bilateraldir, periferik dağılıma sahip ve alt lobları içerir. Bu bulgular COVID-19'da yaygın olmasına rağmen COVID-19'a ait değildir. Sıklıkla viral pnömonilerde görülür [56] (Resim 13).

Buzlu cam dansitesi, hava boşluklarının kısmen dolması veya interstisyel kalınlaşmaya bağlı olarak havanın kısmen yer değiştirmesinden kaynaklanabilen, bronşiyal ve vasküler sınırlar bozulmadan akciğerlerde hafif artan yoğunluğa sahip puslu alanlar olarak tanımlanmaktadır [57] (Resim 14).

Konsolidasyon, alveollerin sıvı (transuda, eksuda,kan), hücre (inflamatuvar, malign) veya madde ile dolması anlamına gelmektedir. Subpleural alanlar veya bronkovasküler hat devamında dağılmış multifokal, segmental ve düzensiz konsolide alanlar en sık COVID-19 vakalarında ortaya çıkmaktadır (Resim 15). Ayrıca bu konsolide alanların genişliğinin, hastalığın prognozu için bir parametre olduğu görülmüştür. Çalışmalar, akciğer tutulumunun enfeksiyonun başlangıcından 2.haftaya kadar süre ile kademeli olarak konsolidasyona ilerlediğini göstermiştir [58].



Resim 14. COVID-19 ve benzer bulgulara sahip diğer hastalıklar için tipik BT görüntüleme özellikleri



Resim 15. COVID-19'a bağlı bilateral buzlu cam infiltrasyonları

Retiküler patern, interlobüler septa ve çizgiler gibi kalınlaşmış pulmoner interstisyel yapılar olarak tanımlanmaktadır [57]. BT görüntülerinde multiple küçük doğrusal opasitelerin koleksiyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu paternin oluşumunun, interlobüler septal kalınlaşmaya sebep olan interstisyel lenfosit infiltrasyonu ile alakalı olabileceği düşünülmektedir [59] (Resim 16). Hastalığın süresi ile uzaması ile retiküler patern prevalansı arttığı gösterilmiştir [57].

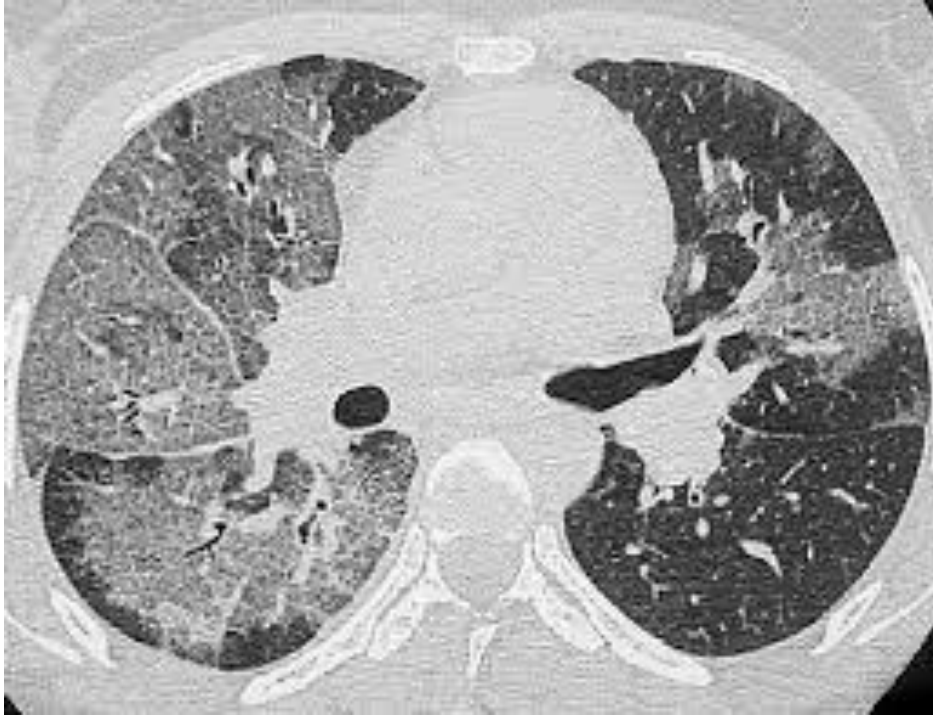


Resim 16. COVID-19'a bağlı buzlu cam ve konsolidasyon alanları

Crazy paving pattern, belirgin interlobüler bölmeler ve buzlu cam dansitesi ile üzerinde üst üste bindirilmiş intralobüler çizgiler olarak, düzensiz kaldırım taşı görünümüdür. Konsolidasyon ve buzlu cam ile karşılaştırıldığında daha az görülmektedir [57][59]. Crazy paving pattern'in alveolar ödem ve akciğer hasarına sekonder interstisyel inflamasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir [60],[61] (Resim 17),(Resim 18).



Resim 17. COVID-19'a bağlı retiküler ve interlobüler septal kalınlaşmalar



Resim 18. COVID-19'a bağlı Crazy paving patterni

Tablo 12. COVID- 19 pnömoni görüntüleme sınıflandırması

	BT bulguları	Önerilen raporlama dili
Tipik görünüm	- Periferik, bilateral, konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz buzlu cam dansiteleri veya belirgin intralobüler çizgiler - Yuvarlak morfolojiye sahip çok odaklı buzlu cam dansiteleri - Hastalığın ilerleyen dönemlerinde organize pnömoni diğer bulguları	(COVID-19) pnömonisinin yaygın olarak bildirilen görüntüleme özellikleri mevcuttur. İlaç toksisitesi ve bağ dokusu hastalığında görülebileceği gibi influenza pnömonisi ve organize pnömoni gibi diğer süreçler benzer bir görüntüleme modeline neden olabilir.
Belirsiz görünüm	Tipik özelliklerin olmaması ve - Konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz çok odaklı, yaygın, perihilar veya tek taraflı buzlu cam dansiteleri, belirli bir dağılıma sahip değildir ve yuvarlak veya periferik değildir. - Yuvarlak olmayan ve çevresel olmayan dağılıma sahip birkaç çok küçük buzlu cam dansiteleri	Görüntüleme özellikleri (COVID-19) pnömonisi ile görülebilir, ancak spesifik değildir ve çeşitli bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan süreçlerle ortaya çıkabilir.
Atipik görünüm	Tipik özelliklerin olmaması ve - Buzlu cam dansiteleri olmadan izole lobar veya segmental konsolidasyon - Ayrık küçük nodüller (merkezcil, "tomurcukta ağaç") - Akciğer kavitasyonu - Plevral efüzyonlu pürüzsüz interlobüler septal kalınlaşma	Görüntüleme özellikleri (COVID-19) pnömonisi için atipik veya nadiren rapor edilmiştir. Alternatif tanımlar düşünülmelidir.
Pnömoni için negatif	Pnömoniyi düşündürecek BT özelliği yok	Pnömoniyi gösteren BT bulgusu yok. (COVID-19'un erken evrelerinde BT negatif olabilir)

2.11. Tedavi

Asemptomatik, ciddi hastalığa ilerleme risk faktörlerine sahip olmayan semptomatik hastalara COVID-19'a özgü tedaviler önerilmemektedir.

Hafif ve orta şiddette COVID-19' u olan ve ciddi hastalığa ilerleme riski yüksek olan belirli semptomatik hastalara COVID-19'a özgü tedavi önerilmektedir.

Şiddetli olgularda (dispnesi, hipoksemisi veya akciğer infiltrasyonları > %50 olanlarda) hastalık hızla ilerleyebileceğinden yakın izleme ihtiyaç duyar ve yatırılması gerekir.

Hafif olguların dispnesi gelişmesi ya da olan dispnenin kötüleşmesi, göğsü ağrısının gelişmesi akciğer tutulumunun arttığını ya da geliştiğini düşündürür. ARDS gelişen hastalar ile yapılan çalışmalarda dispnenin başlamasından ortalama 2,5 gün sonra progresyon meydana geldiği gösterilmiştir [62].

COVID – 19 hastaları için hastaneye yatış kriterleri bölgeye ve hastaneye göre değişebilir. Genellikle orta ve ağır pnömonili hastalar hastaneye kabul edilir. Nadiren, yüksek enfeksiyon prevelansı ve sınırlı hastane kaynakları nedeni ile orta ve ağır pnömonili hasta kabul edilmeyebilir. Evde uygun bakımı alabilen fakat yerleşim yerinde izolasyonu sağlanamayan hastalar için alternatif bakım tesislerinde geçici barınma sağlanabilir [63].

Bir hasta için en iyi tedavi seçeneğini birkaç faktör belirler:

- Tedavi seçeneğinin klinik etkinliği ve bulunabilirliği
- Parenteral ilaçlarının uygulanabilirliği
- İlaç etkileşimleri
- Hamilelik durumu
- SARS – CoV varyantları

64 yaş altı, önerilen COVID-19 aşıları güncel olan ve ciddi hastalığa ilerleme için başka risk faktörü olmayan bağışıklığı yeterli bireyler için COVID-19'a özgü tedavi

verilmez. 65 yaş ve üzeri, önerilen COVID-19 aşıları konusunda güncel olan bağışıklığı yeterli bireyler için, şiddetli hastalık için risk faktörleri olmasa bile COVID-19'a özgü tedavi ile tedavi önerilir. 50 yaşından büyük, önerilen COVID-19 aşılarını güncel olmayan bağışıklığı yeterli bireyler için, özellikle tamamen aşılanmamış olanlarda, risk faktörlerine bakılmaksızın COVID-19'a özgü tedavi ile tedaviyi önerilir. Bu tedavilerin yararını gösteren çoğu veri aşılanmamış popülasyonlar arasındadır. Şiddetli hastalığa ilerleme için birden fazla risk faktörü olan tüm bağışıklığı baskılanmış yetişkinler için, yaşa, aşı geçmişine veya önceden COVID-19 profilaksi tedavisi alınmasına bakılmaksızın COVID-19'a özgü tedavi önerilir.

Tablo 13. COVID – 19 tedavisi için listelenen ilaçlar

İlaç adı	Kullanım rejimi (semptomun ilk günü 0. Gün kabul edilir)	Belirti başlangıç zamanı
Ritonavir ile güçlendirilmiş nirmatrelvir (Paxlovid)	- eGFR $\geq$ 60 ml/dak ise nirmatrelvir 300 mg, RTV 100 mg PO ile 5 gün günde 2 kez - eGFR $\geq$ 30 -60 ml/ dak ise nirmatrelvir 150 mg, RTV 100 mg PO ile 5 gün günde 2 kez - eGFR <30 ml/dak ise tavsiye edilmez - şiddetli karaciğer hastalarında tavsiye edilmez	$\leq$ 5 gün
Remdesivir	1. Günde RDV 200 mg IV, ardından 2. ve 3. Günlerde günde bir kez RDV 100 mg IV. ^b Her infüzyon 30-120 dakika boyunca uygulanmalıdır. Hastalar klinik olarak uygun olduğu şekilde infüzyondan sonra $\geq$ 1 saat gözlemlenmeli	$\leq$ 7 gün
Bebtelovimab	175 mg, tek bir IV enjeksiyon olarak, $\geq$ 30 saniye boyunca uygulanır. Hastalar enjeksiyondan sonra $\geq$ 1 saat gözlemlenmelidir.	$\leq$ 7 gün
Molnupiravir	800 mg PO 5 gün boyunca günde iki kez	$\leq$ 5 gün

eGFR = tahmini glomerüler filtrasyon hızı; IV = intravenöz; PO = ağızdan; RDV = remdesivir; RTV = ritonavir

Semptomların tedavisi, ateş, baş ağrısı, miyalji ve öksürük için antipiretik, analjezikler veya antitusif kullanılmasını içerir. Hasta dehidratasyonu önlenmesi amaçlanmalıdır. Erken döneminde istirahat önerilir.

Hafif ile orta pnömonili olan yüksek riskli ve hastaneye yatırılmamış hastaların çoğunda ritonavir destekli nirmatrelvir kullanımını desteklemektedir. Ritonavir destekli nirmatrelvir mevcut değilse veya klinik olarak uygun değilse, ikinci seçenek olarak remdesivir kullanılmasını önerir. Alternatif tedavi seçenekleri olarak bebtelovimab ve molnupiravir'i önermektedir. Bu ilaçlar yalnızca tercih edilen tedavi seçeneklerinden hiçbiri mevcut olmadığında, kullanımı uygun olduğunda veya klinik olarak uygun olmadığında kullanılmalıdır.

Hastaneye yatış veya ek oksijen gerektirmeyen hastaları tedavi etmek için deksametazon veya sistemik glukokortikoidlerin kullanılmasını önerilmemektedir. Recovery çalışmasında, ek oksijen gerektirmeyen hastanede yatan COVID-19 hastalarında deksametazon kullanımının mortalite üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (oran oranı 1.19; %95 GA, 0.91–1.55) [64].

Hastanede yatan COVID-19 hastaları için taburcu olduktan sonra deksametazon tedavisine devam edilmemesi önerilmektedir. Kortikosteroidlerin kullanımı, ayakta tedavi ortamında saptanması ve izlenmesi zor olabilecek advers olaylara (örn. hiperglisemi, nöropsikiyatrik semptomlar, ikincil enfeksiyonlar) yol açabilir.

Venöz tromboemboli veya arteriyel trombozun önlenmesi için, hastanın tedavi için başka endikasyonları yoksa veya bir klinik araştırmaya katılmadığı sürece, antikoagülanların ve antiplatelet tedavisinin kullanılmasını önerilmiyor.

Hastaneye COVID – 19 nedeni ile yatırılan oksijen gerekmeyen ve yüksek riskli hastalarda tedavi için remdesivir kullanılması önerilmektedir. Deksametazon veya sistemik kortikosteroidlerin kullanılmasını önerilmemektedir.

Konvansiyonel oksijene ihtiyaç duyan COVID-19 hastalarda (yani yüksek akışlı nazal kanül [HFNC] oksijen, noninvaziv ventilasyon [NIV] veya mekanik ventilasyon gerektirmeyenler) tedavi için remdesivir kullanılması önerilmektedir. Deksametazon veya deksametazon mevcut değilse sistemik kortikosteroid kullanılabilir. Remdesivir

yoksa tek başına deksametazon kullanılması önerilir. Oksijen ihtiyacı hızla artan ve sistemik inflamasyonu olan hastalarda deksametazona ikinci bir immunomodulator ilacın eklenmesi önerilir. D-dimer düzeyleri normalin üst sınırının üzerinde olan, konvansiyonel oksijene ihtiyaç duyan ve kanama riskinde artış olmayan gebe olmayan hastalarda terapötik bir heparin dozu kullanılmasını önermektedir. Yüksek akışlı nazal kanül oksijen veya noninvaziv ventilasyon gerektiren hastalarda immunomodulator tedavi kombinasyonlarından deksametazona ek olarak barisitinib veya tocilizumab eklenmesi önerilir. Eğer barisitinib veya tocilizumab elde edilmiyorsa tek başına deksametazon verilmesi önerilir. COVID – 19 tedavisi için bu tedavilere ek olarak remdesivir önerilir. Yüksek akışlı nazal kanül oksijen veya noninvaziv ventilasyon gerektiren hastalarda remdesivir immunomodulator olmadan kullanılmaması önerilir. Terapötik antikoagülasyon endikasyonu olmayan Yüksek akışlı nazal kanül oksijen veya noninvaziv ventilasyon gerektiren hastalarda profilaktik Heparin dozuna geçilmesi önerilir. Venöz tromboemboli profilaksisi için ara doz (günde bir kez 1 mg/kg enoksaparin) veya terapötik bir antikoagülasyon dozu kullanılmasını önerilmemektedir.

Mekanik ventilasyon veya eksrakorporeal membran oksijenasyonu gerektiren COVID-19 hastalarına deksametazon ek olarak barisitinib veya tocilizumab başlatılmasını önerilir. Barisitinib veya tocilizumab elde edilemiyorsa tek başına deksametazon kullanılmasını önermektedir. Bu hastalarda bir kontrendikasyon yoksa venöz tromboemboli profilaksisi olarak profilaktik bir heparin dozu kullanılmasını önerilmektedir.

COVID – 19 hastalarında ampirik olarak antibiyoterapi başlanması önerilmez. Seviyelerinde CRP ile koordineli hafif düzeyde yükselmelerin olabileceği de unutulmamalıdır. Yalnızca bakteriyel enfeksiyon düşündürecek klinik bulguları, görüntüleme (lober pnömoni) veya mikrobiyoloji sonuçları (balgam Gram boyaması, kültür sonucu), özellikle enfeksiyonun ilk haftalarında olan prokalsitonin değeri de anlamlı derecede yüksek olan veya sepsis bulguları bulunan hastalarda ampirik olarak antibiyoterapi başlanması düşünülebilir [8].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 01.01.2020- 30.06.2020 tarihleri arasında retrospektif kesitsel olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı (Ek-1) ve Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne bağlı Bilimsel Araştırma Platformu (Ek-2) alındıktan sonra gerçekleştirildi.

Acil servisten hastanemize yatırışı yapılan ve yatış tanıları için COVID-19 (ICD 10 tanı kodları: U 07.3, Z 03,9) olan 18 yaş ve üzeri tüm hastalar araştırmaya dahil edildi. Hastaneden çıkış kesin tanıları içinde COVID-19 olmayanlar, hastaneden sevk edilme, tedavi reddi veya kliniği terk etme nedeniyle sonlanışı bilinmeyen hastalar ve araştırmada kullanılan verileri eksik olan hastalar araştırmadan dışlandı.

Hastalara ait demografik ve klinik değişkenler (yaş, cinsiyet, şikayetler, ek hastalıklar, Glasgow Koma Skoru, kan basıncı (mmHg), vücut sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$), solunum hızı (solunum sayısı/dakika), periferik oksijen saturasyonu (%), laboratuvar değişkenler; [WBC ($10^3/\text{uL}$; min-max: 4.23-9.07), Lenfosit ($\times 10^3/\text{uL}$; min-max: 0.6-3.4), Trombosit ($10^3/\text{uL}$; min-max: 160-340), üre (mg/dL; min-max: 19-49), kreatinin (mg/dL; min-max: 0.4-1.3), CRP (mg/dL; min-max: 0-5), prokalsitonin ($\mu\text{g/L}$; min-max: 0,04-0,1), ferritin ($\mu\text{g/L}$, min-max: 10-291), hs-troponin I (pg/mL; min-max: 0-15 (erkek), 0-34 (kadın)) ve d-dimer (ng/ml;) değerleri, Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR) ve radyolojik yorum raporları kaydedildi.

Radyolojik değerlendirmede hastanemiz kayıt sistemindeki Toraks BT yorum raporları esas alındı. Bu yorumlarda COVID-19 hastalığının “Toraks BT bulgularının raporlanmasında fikir birliğine dayanan beyanda” belirtilen görsel kantitatif değerlendirme esas alındı.

1. *Tipik bulgular*; periferik, bilateral BCO (buzlu cam opasiteleri) (tek başına veya konsolidasyonla ya da intralobüler çizgilerle beraber), yuvarlak morfolojiye sahip multifokal BCO (tek başına veya konsolidasyonla veya intralobüler çizgilerle beraber), ters hale işareti veya organize pnömoninin diğer bulguları (geç dönemde),

2. *Belirsiz görünüm*; tipik bulgular yok ve spesifik dağılım göstermeyen ve yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, yaygın, perihiler veya tek taraflı BCO veya yuvarlak olmayan ve periferik dağılım göstermeyen az sayıda çok küçük BCO'leri,

3. *Atipik görünüm*; tipik veya belirsiz görünüm yok ama BCO olmaksızın izole lobar veya segmental konsolidasyon, ayrık küçük nodüller (sentrilobüler, tomurcuklanmış ağaç), kavitasyon ve düzgün septal kalınlaşma ve plevral effüzyon varlığı,

4. *Pnömoni için negatif bulgular*.

Hasta verileri ışığında COVID 19 için 4C Mortalite Skoru hesaplandı. Düşük (0-3), orta (4-8), yüksek (9-14) ve çok yüksek (≥ 15) risk olarak sınıflandırıldı. PCR ölçüm ve değerlendirme için orofarenks ve nazofarenksten alınan sürüntü numuneleri viral transport medium (VTM) ile laboratuvara gönderildi. Hastaların nazofaringeal sürüntü örneklerinden Bio-speedy Viral Nükleik Asit İzolasyon kit (Bioksen, Türkiye) ile üreticinin kullanım önerilerine uygun olarak viral RNA izole edildi. RT-PCR (Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu), Bio-speedy COVID-19 RT-qPCR kiti (Biyoksen, Türkiye) kullanılarak tek adımda gerçekleştirildi.

Hastaların hastanede kalış süresi, hangi servis veya yoğun bakıma yattığı ve sonlanışı olgu rapor formlarına kaydedildi. Hastaların hastane içi mortaliteleri hastane kayıt sisteminden (probel) elde edilerek kaydedildi.

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (versiyon 20.0; SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapılacaktır. Yüzdelere kategorik değişkenler için yüzde, sürekli değişkenler için medyan ve çeyrekler arası aralık (CAA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Grup değişkenlerinin karşılaştırılmasında Pearson's chi-square testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan kantitatif değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastane içi mortalitenin öngörülebilmesinde 4C Mortalite Skoru cut-off değeri için ROC analizi yapıldı. Hastane içi mortalitenin öngörülebilmesinde 4c mortalite skoru cut-off değeri ROC analizi yapıldı. Hastane içi mortaliteyi etkileyen

bağımsız değişkenlerin mortalite oluşturma risk analizi için “oransal zararlar modeli” (proportional hazards model) olarak adlandırılan Cox regresyon analizi kullanıldı. Güven aralığı %95 ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık için eşik değer olarak kabul edildi. Çalışmanın gücü için asgari örneklem büyüklüğü internet temelli bir yazılım ile (Creative Research Systems Survey Software, $n=383$, Confidence level %95) hesaplandı.

4. BULGULAR

01.01.2020-30.06.2020 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine 54495 hasta başvurusu olduğu tespit edildi. Başvuran hastalardan 1610 hasta COVID-19 ön tanısı (U 07.3, Z 03,9) almıştır. Bu hastalardan COVID-19 veya farklı bir tanı ile acil servisten taburcu edilen hastalar ve hastaneden sonlanım şekilleri (tedavi reddi, sevk) nedeni ile mortalite ve sağ kalım ile bilgi sahibi olamadığımız 1209 hasta çalışmadan dışlandı. Yatış kararı verilen 401 (%24,9) hasta çalışmaya dahil edildi. (Şekil 2. Çalışma Akış Şeması).

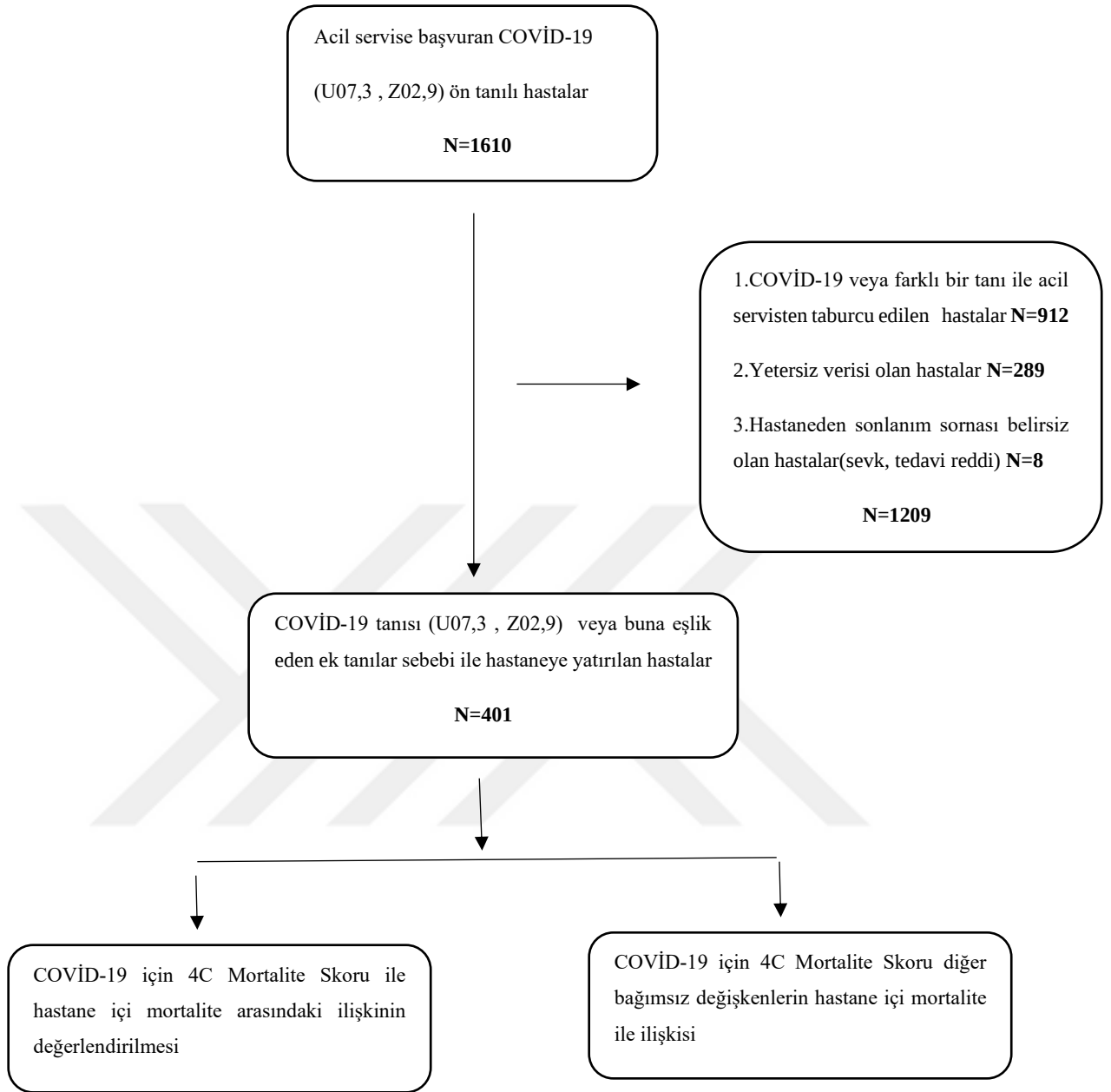
4.1 Demografik veriler

Çalışmaya dahil edilen 401 hastanın 178 (%44,4)’i kadın ve 223 (%55,6)’i de erkeklerden oluşmaktadır. Hastane içi mortalite gelişen 64 hastanın 25 (%39,1)’i kadın, 39 (%60,9)’u da erkektir. Ortanca yaş 55 (minumum:18-maksimum:96, ÇAA: 25) yıl olarak tespit edildi. Cinsiyete ve hastane mortalitelerine göre yaş dağılımları Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14. Cinsiyete ve hastane mortalitelerine göre yaş dağılımları

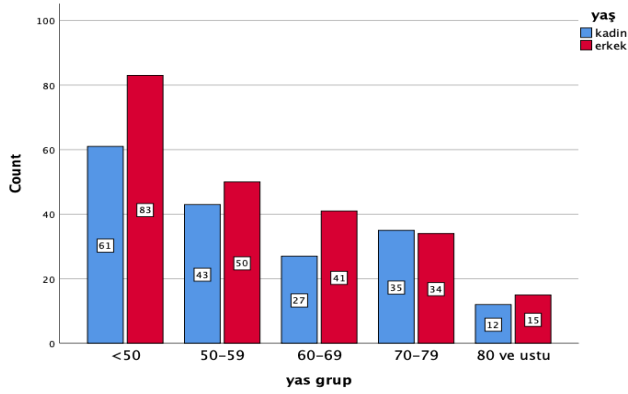
Yaş Dağılımları (yıl)		Ortanca	Minimum	Maximum	ÇAA*	Total
Total		55	18	96	25	401
Cinsiyet	Kadın	56	18	95	25	178
	Erkek	55	19	96	25	223
Sağ kalan		53	18	94	25	337
Vefat eden		70	41	96	18	64

* ÇAA: Çeyrekler arası aralık



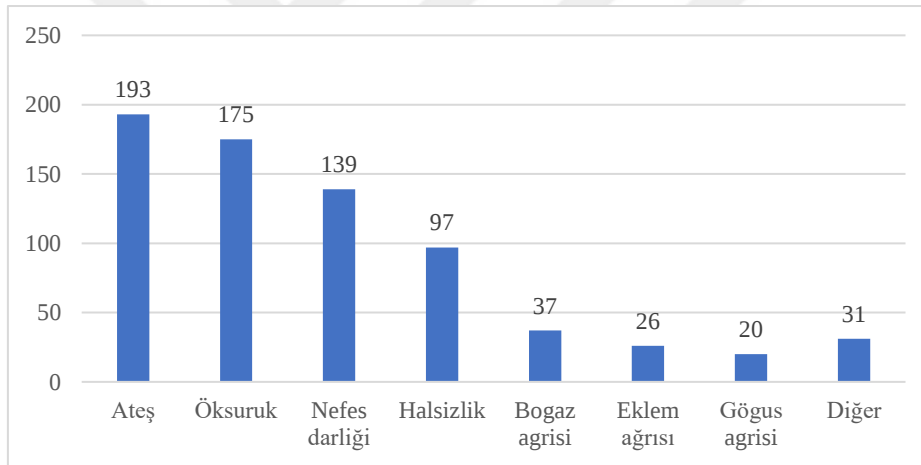
Şekil 2. Çalışma Akış Şeması

Hastaların cinsiyetlere göre yaş grup dağılımı incelendiğinde çoğunlukla erkeklerin fazla sayıda oldukları görülürken 70-79 yaş aralığında kadın ve erkeklerin sayılarının birbirine yaklaştığı görülmektedir (Şekil 3).



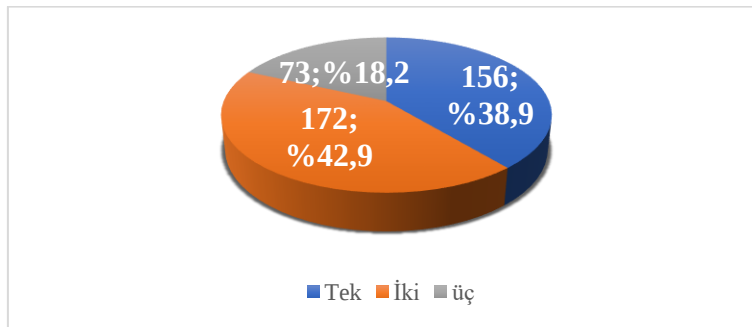
Şekil 3: Cinsiyetlere göre yaş grup dağılımı

Acil servise başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık ateş, öksürük ve nefes darlığı şikayetlerinin olduğu ve aynı anda iki şikayet varlığının fazla olduğu tespit edildi (Şekil 4 ve Şekil 5).



Diğer* oral alım azlığı 15, ishal 15, arrest 2

Şekil 4: Hastaların başvuru şikayetleri



Şekil 5: Hastaların başvuru sırasındaki şikayet sayı dağılımları

Araştırmamıza dahil edilen hastalardan 278 (%69,3)'inin PCR testi pozitif tespit edilmiştir. Hastaların görüntülemeleri incelendiğinde 278 (%69,8)'inin toraks BT lerinin COVID-19 açısından tipik olduğu tespit edildi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastalarda tespit edilen bilgisayarlı tomografi bulguları (n= 398)

	n	%
Tipik	278	69,3
Pnömoni negatif	62	15,6
Belirsiz	53	13,2
Atipik	5	1,2
BT çekilmeyen*	3	0,7
Toplam	401	100

**Araştırmaya dahil edilen 3 hastanın bilgisayarlı tomografisi bulunmamaktadır. (Bu 3 hastanın PCR'ı pozitif idi)*

401 hastanın PCR ve Toraks radyolojik görüntülemeleri karşılaştırıldığında 155 (%55,8) PCR pozitif hastanın COVID açısından tipik görüntüleri mevcut iken PCR negatif olan tüm hastaların (123 (%44,2)) görüntülemeleri COVID açısından tipik tespit edildi (Tablo 16). Toraks BT bulgusu tipik olan hastaların PCR pozitifliği, Toraks BT bulgusu tipik olmayanlara göre anlamlı ölçüde fazla tespit edildi ($p < 0,001$) (Tablo 16)

Tablo 16. Hastaların PCR sonuçları ile Bilgisayarlı Tomografi Bulgularının Çapraz Tablosu

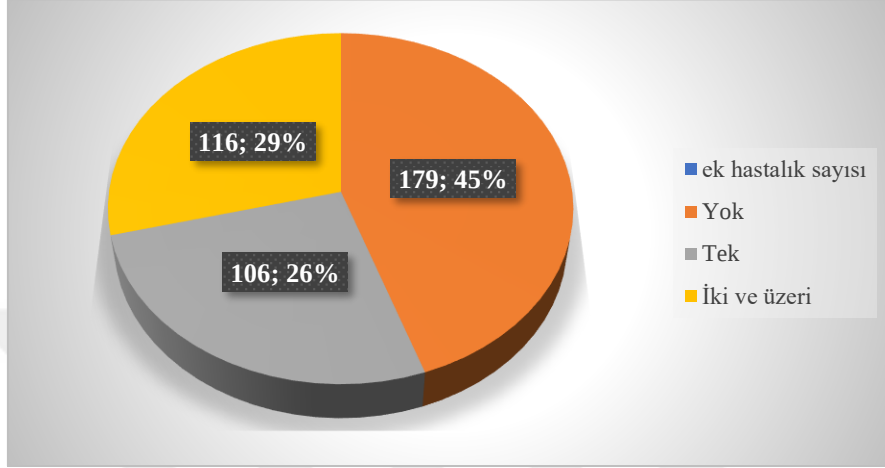
		Toraks BT tipik	Toraks BT diğer	Toplam
PCR pozitif	n	155	123	278
	%	%55,8	%44,2	%100
PCR negatif	n	123	0	123
	%	%100	0	%100
Toplam	n	278	123	401
	%	%69,3	%30,7	%100

X^2 değeri 78,499 $p = < 0,001$

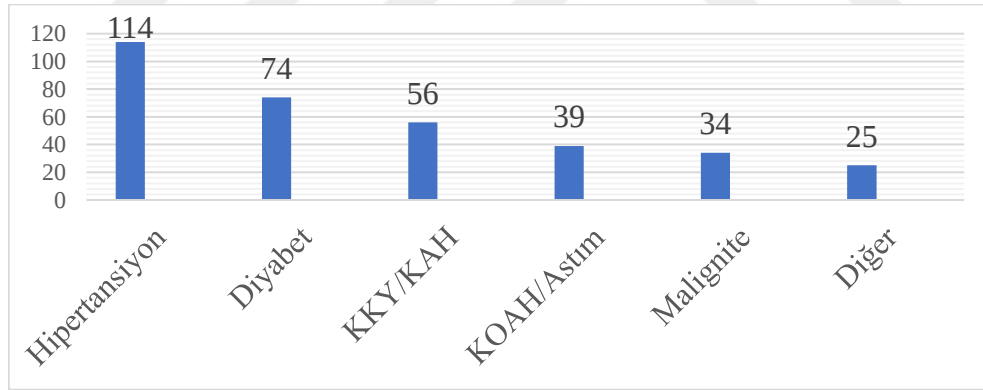
Hastaların sahip olduğu komorbid hastalıklar incelendiğinde 179 (%45) hastanın komorbid hastalığı olmadığı ve 106 hastanın (%29) da iki ve daha fazla

komorbid hastalığı olduğu tespit edildi (Şekil 6). En sık karşılaşılan komorbid hastalığın hipertansiyon 114 (%28,2) olduğu görüldü (Şekil 7).

Malignite varlığı saptanan hastaların 9 (%2,2)'unun ürogenital, 8 (%2)'i hematolojik, 7 (%1,7) respiratuvar maligniteye sahip olduğu tespit edildi.



Şekil 6: Hastaların komorbid sayı dağılımları



KKY:Kronik Kalp Yetmezliği, KAH:Kronik Arter Hastalığı

Şekil 7: Komorbid hastalıkların dağılımı

4.2. Hemodinamik Veriler

Araştırmamıza dahil edilen hastaların acil servise başvuru anındaki sistolik-diastolik kan basıncı, oda havası oksijen saturasyonu, nabız, solunum sayısı ve vücut sıcaklığı değerleri Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17: Hastaların acil servise başvuru zamanındaki yaşamsal bulguları

	n	Ortanca	Minimum	Maksimum	ÇAA
SKB (mmHg)	401	130	62	201	29
DKB (mmHg)	401	74	31	120	19
Oksijen satürasyon (%)	401	97	68	100	6
Nabız (atım/dk)	401	90	64	180	31
Solunum sayısı(solunum/dk)	401	19	16	40	5
Vücut Sıcaklığı (°C)	401	36,8	36,0	41	1,7

4.3. 4C Mortalite Skor Verileri

Hastaların 4C Mortalite Skoru'nda kullanılan parametrelerin dağılımları Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. 4C Mortalite Skor verileri

	n	%
Yaş (yıl)	<50	144
	50- 59	93
	60-69	68
	70-79	69
	>80	27
Üre (mg/dl)	<42	274
	42-84	94
	>84	33
CRP (mg/l)	<50	255
	50-99	60
	≥100	86
Komorbid Sayısı	0	179
	1	106
	≥2	116

Solunum Sayısı	<20	232	57,9
	20-29	136	33,9
	≥30	33	8,2
Cinsiyet	Kadın	178	44,4
	Erkek	223	55,6
Oda Havası O2 Saturasyonu	≥92	314	78,3
	<92	87	21,7
	15	352	87,8
Glaskow Koma Skalası	<15	49	12,2

4.4 Biyokimyasal Parametre Verileri

Araştırmamıza dahil edilen 401 hastanın laboratuvar sonuçlarının verileri Tablo 19’de gösterilmiştir.

Tablo 19: Laboratuvar veri dağılımları

	Ortanca	Minimum	Maksimum	ÇAA
WBC (x10³/uL)	6,9	0,4	225	4,6
Lenfosit (x10³/uL)	1,3	0	201,1	1
Trombosit (x10³/uL)	212	13	653	101
Üre (mg/dL)	31	8,6	308	19,75
Kreatinin (mg/dL)	0,9	0,4	16,2	0,3
Ferritin (µg/L)	149,5	7	5103	308,72
CRP (mg/dL)	25,3	0,1	365,6	74,7
Prokalsitonin (µg/L)	0,05	0,01	48,45	0,11
Troponin(pg/mL)	5,24	0,00	1804,06	13,96
D-dimer (ng/ml)	560	190	13100	830

4.5. Hastaların hastane sonlanım verileri

4.5.1. Acil servis sonlanımları

Hastaların acil servis sonlanımları Tablo 20’de verilmiştir. Hastanede yatış süreleri incelendiğinde ortancanın 12± 4,59 (ÇAA: 24, minimum: 1 gün, maksimum: 185 gün)

gün olduğu tespit edildi. Cinsiyetler arasında yatış süreleri değerlendirildiğinde vefat eden kadınların yatış gün ortancalarının daha fazla olduğu görülmektedir (Tablo 21).

Tablo 20. Hastaların acil servis sonlanışları (n= 401)

		n	%
Acil servis sonlanımları	Servis yatış	326	81,3
	YBÜ yatış	75	18,7
	Toplam	401	100

Tablo 21. Hastaların hastanede yatış sürelerinin cinsiyetlere göre dağılımları

Hastane yatış süreleri		n	Ortanca SE	±	Minimum	Maksimum	CAA
Sağ kalan	Kadın	153	8±0,706	1	60	6	
	Erkek	184	9±0,620	2	75	5	
Vefat eden	Kadın	25	18±7,625	1	142	35	
	Erkek	39	11±5,761	1	185	25	

Hastane içinde vefat eden hastaların hastanede yattığı süreler bakıldığında ortancanın $13 \pm 4,56$ (CAA:23, min:1/gün-maksi:185/gün) olduğu tespit edildi (Tablo 22).

Tablo 22. COVID-19 tanısı ile yatırılan hastaların hastane yatış süre dağılımları

Hastane süreleri	yatış	n	Ortanca ± SE	Minimum	Maksimum	CAA
Tüm hastalar		401	9± 0,873	1	185	8
Vefat eden hastalar		64	12± 4,596	1	185	24
Sağ kalan hastalar		337	8±0,466	1	75	6

COVID-19 nedeni ile acil servis başvurusu sonrası yatırılan hastaların 64'ü (%16) vefat etmiştir. Bu 64 hastanın 63'ü yoğun bakım ünitesinde , 1'i enfeksiyon servisinde vefat etmiştir.

Hastaların acil servis sonlanımlarının 4C Mortalite Skor grupları ile ilişkileri Tablo 26’da gösterilmektedir. Acil servisten yoğun bakım ünitesine yatırılan 28 olgunun hastaneden taburcu oldukları görülmektedir.

COVID-19 için 4C Mortalite Skoru ortalamaları ile acil servis sonlanımları hastane mortalitelerine göre karşılaştırıldı (Tablo 24). Acil servisten yoğun bakıma ve servise yatırılan hastaların 4C Mortalite Skoru ortalamaları arasındaki fark incelendiğinde yapılan Mann-Whitney U testi göre yoğun bakıma yatırılan hastaların 4C Mortalite Skoru servise yatırılanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (M-W-U=2886.5, Z=-10.438, p: <0,001).

Tablo 23. Acil servis sonlanımlarına göre 4C Mortalite Skoru gruplarının dağılımı

COVID 19 için 4C Mortalite Skoru						
Acil servis sonlanımları		0-3 n/%	4-8 n/%	9-14 n/%	≥15 n/%	Toplam n/%
Sağ kalan	Servis yatış	158	93	55	3	309
		99,4	92,1	78,6	42,9	91,7
	Ybü yatış	1	8	15	4	28
		0,6	7,9	21,4	57,1	8,3
	Toplam	159	101	70	7	337
Vefat eden	Servis yatış	0	2	12	2	16
		0	33,3	32,3	9,5	25
	Ybü yatış	0	4	25	19	48
		0	66,7	67,6	90,5	75
	Toplam	0	6	37	21	64

Tablo 24: Hastaların acil servis sonlanımlarına göre COVID 19 için 4C Mortalite Skoru ortalama dağılımları

COVID 19 için 4C Mortalite Skoru						
Acil servis sonlanımları	servis	Ortanca±SE	Minimum	Maksimum	CAA	Toplam n/%
Sağ	Servis yatış	3±0,226	0	16	6	309/91,7
	Ybü yatış	10±0,712	3	17	7	28/8,3
Vefat	Servis yatış	12±0,798	4	16	3	16/25
	Ybü yatış	13±0,504	6	20	5	48/75

(M-W-U=2886.500, Z=-10.438, p: <0,001.)

4.5.2. Hastaneye yatırılan hastaların sonlanımları

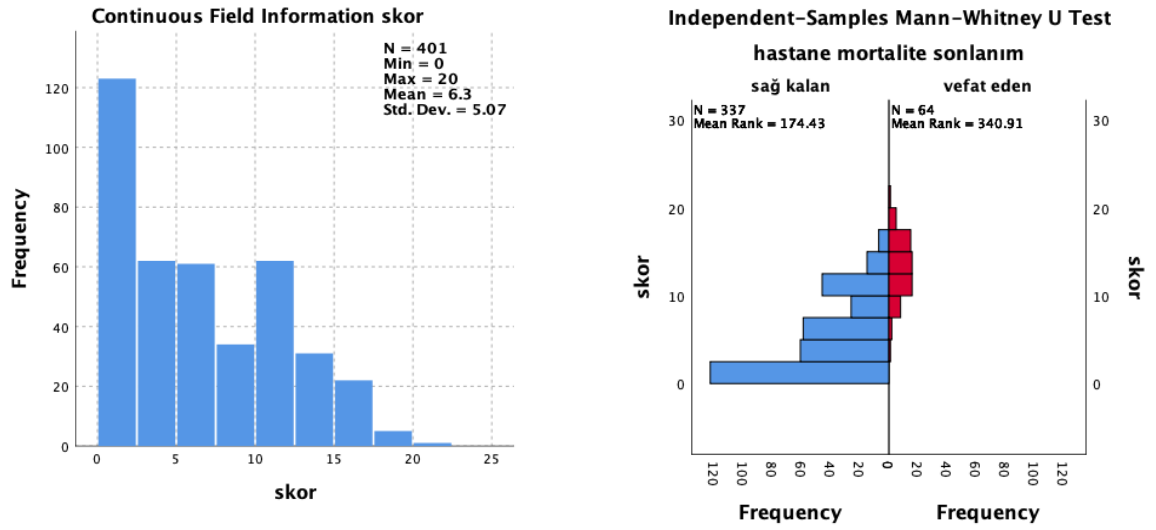
Hastane mortaliteleri ile 4C Mortalite Skoru grupları arasındaki fark değerlendirildiğinde 4C Mortalite Skoru 0-3 arasında olan grubun tamamının sağ kaldığı ve ölüm olgularının çoğunluğunun 4C Mortalite Skoru 9 ve üzerinde olduğu görülmektedir. (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların hastane yatış sonlanımlarına göre COVID 19 için 4C Mortalite Skor grup dağılımları

Yatan hasta sonlanımı	COVID 19 için 4C Mortalite Skoru				Toplam n/%
	0-3 n/%	4-8 n/%	9-14 n/%	≥15 n/%	
Sağ	159	101	70	7	337
	47,2	29,9	20,8	2,1	100
	100	94,4	65,4	25	
Vefat	0	6	37	21	64
	0	9,4	57,8	32,8	100
	0	5,6	34,6	75	
Toplam	159	107	107	28	401
	39,7	26,7	26,7	7,0	100
	100	100	100	100	

4.6. COVID 19 için 4C Mortalite Skoru ile mortalite karşılaştırmaları

COVID-19 için 4C Mortalite Skoru ortalaması ile hastane içi mortalite karşılaştırıldığında, mortalite ile sonuçlanan hastaların 4C Mortalite Skoru ortalamaları sağ kalanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (M-W-U=1830,00.00, Z=-10,569, p <.001.) (Şekil 8).



Şekil 8: Hastane içi skora göre mortalite sayıları

Nokta çift serili korelasyon analizine göre hastane içi mortalite ve 4c Mortalite Skor değişkenleri arasında pozitif ve anlamlı güçlü bir ilişki bulunmuştur. 4C Mortalite skoru arttıkça mortalite artışı görülmektedir. $R_{pb} = .528$ $P < .001$. (Tablo 26).

Tablo 26. Hastane içi mortalite ile COVID 19 için 4C Mortalite Skoru arasındaki nokta çift serili korelasyon tablosu

Değişken	n	Ort.	SD	1	2
Hastane içi mortalite	64			-	.528
4c Mortalite skoru		6.26	5.073	-	-

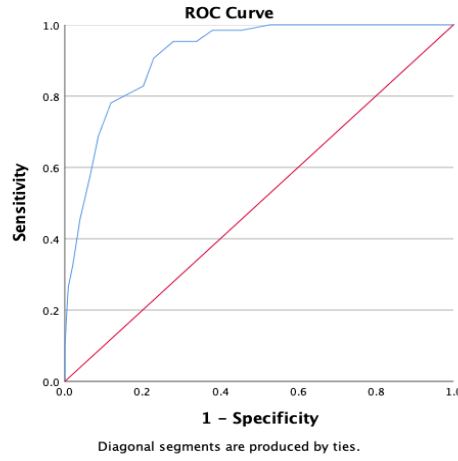
$R_{pb} = .617$ $P < .001$

Bizim verilerimize göre mortalitenin öngörülebilmesinde 4C Mortalite Skoru cut-off değeri 5.5 olarak tespit edilmiştir (ROC analizi) (Tablo 27) (Şekil 8). Araştırmaya dahil edilen 401 hastanın 4C Mortalite Skoru ve hastane içi mortalite için yapılan ROC curve (AUC analizi) analizinde AUROC 0,915 (%95 CI 0,884-0,946; $p < .0,001$.) olarak tespit edildi. Cutt off değeri altında kalan sadece bir (% 1,6) hasta vefat etmiştir (Tablo 28).

Tablo 27: COVID 19 için 4C Mortalite Skoru ve hastane içi mortalite cutt-off değeri tablosu (ROC analizi)

Risk faktörü	AUC (%98)	Cutt off	p	Sensitivite(%)	Spesifite(%)
4C Mortalite Skoru	0,915	5,5	<.001	98.6	63.5

ROC: Receiver Operating Characteristic



Şekil 9: COVID 19 için 4C Mortalite Skoru ve hastane içi mortalite ROC eğrisi

Tablo 28. Hastane içi mortalite ve COVID 19 için 4C Mortalite Skoru ROC analizi cutt-off karşılaştırması

COVID 19 için 4C Mortalite Skoru (ROC cutt-off)				
Hastane İçi Mortalite	5,5 üstü n/%	5,5 ve altı n/%	Toplam n/%	p
Sağ Kalan	128 38	209 62	337 100	<0,001
Vefat Eden	63 98,4	1 1,6	64 100	
Toplam	191 47,6	210 52,4	401 100	

Pearson $X^2=78,808$, $SD=1$, $p=<.0,001$.

4.7. COVID -19 için 4C Mortalite Skoru dışındaki bağımsız değişkenler ile mortalite ilişkileri

4.7.1. Hastaların hastane başvuru şikayetleri ile mortalite ilişkileri incelendiğinde; Mortalite ile nefes darlığının varlığı ve mortalite ile eklem ağrısının yokluğu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Eklem ağrısının vefat edenlerde hiç saptanmadığı görülmektedir (Tablo 29). Nefes darlığı olanlarda ölüm anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir (sırası ile $X^2=18,019$, $SD=1$, $p<.0,001$ - ile $X^2=4,084$, $SD=1$, $p=0,043$). Ancak nefes darlığı ve eklem ağrısının mortalite üzerine etkisi Cox regresyon analizinde incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi (Cox regresyon analizi) (Tablo 34).

Yatış verilen hastaların başvuru şikayet sayısı ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki Tablo 30’da gösterildi.

Tablo 29. Hastaneye başvuru şikayetleri ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki

	Sağ kalan		Vefat eden		X^2	df	p
	Var n/%	Yok n/%	Var n/%	Yok n/%			
Ateş	165 49	172 51	29 45,3	35 54,7	0,287	1	0,597
Nefes Darlığı	102 69,7	235 30,3	37 42,2	27 57,8	18,019	1	<0,001
Halsizlik	85 25,2	252 74,8	12 18,8	52 81,3	1,229	1	0,268
Öksürük	153 45,5	184 54,6	22 34,4	42 65,6	2,658	1	0,103
Göğüs Ağrısı*	16 4,7	321 95,3	4 6,3	60 93,8	0,037	1	0,847
Eklem Ağrısı*	26 7,7	311 92,3	0 0	64 100	4,084	1	0,043
Boğaz Ağrısı	35 10,4	302 89,6	2 3,1	62 96,9	3,385	1	0,066
Diğer*	23 6,8	314 93,2	8 12,5	56 87,5	1,698	1	0,193

* Süreklilik düzeltmesi (Continuity correction-Yates düzeltmesi)

Tablo 30. Hastaneye başvuru şikâyet sayısı ile hastane içi mortalite arasındaki ilişkileri

		Şikayet sayısı			Toplam	X ²	df	p
		1.00	2.00	3.00				
Sağ kalan	n	132	142	63	337	0,598	2	0,741
	%	39.2	42.1	18.7	100.0			
Vefat eden	n	24	30	10	64			
	%	37.5%	46.9%	15.6%	100.0%			
Toplam	n	156	172	73	401			
	%	38.9	42.9	18.2	100.0			

4.7.2. Hastaların komorbid hastalıkları ile hastane içi mortalite arasındaki ilişkileri incelendiğinde; HT, KKY/KAH, KBY ve malignite ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi (Tablo 31). Ancak COX analizi yapıldığında bu komorbid hastalıkların mortalite ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi(Tablo 34).

Tablo 31: Hastaların komorbid hastalıkları ile hastane içi mortalite arasındaki ilişkiler

	Sağ kalan		Vefat eden		X ²	df	p
	Var n/%	Yok n/%	Var n/%	Yok n/%			
Hipertansiyon	88 26,1	249 73,9	26 40,6	38 59,4	5,567	1	0,018
Diyabet	57 16,9	280 83,1	17 26,6	47 73,4	3,327	1	0,068
KAH-KKY	36 10,7	301 89,3	20 31,3	44 68,8	18,937	1	<0,001
SVO*	7 2,1	330 97,9	3 4,7	61 95,3	0,625	1	0,429
Astım KOAH	35 10,4	302 89,6	4 6,3	60 93,8	1,048	1	0,306
Malignite	18 5,3	319 94,7	16 25	48 75	26,787	1	<0,001
KBY*	7 2,1	330 97,9	8 12,5	56 87,5	13,462	1	<0,001

*Süreklilik düzeltmesi (Continuity correction-Yates düzeltmesi)

KAH: Kronik Arter Hastalığı, KKY: Kronik Kalp Yetmezliği, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

4.7.3.. Hastaların acil servis başvuru anındaki vital değerleri ile hastane içi mortalite ilişkileri incelendiğinde; Tansiyon sistolik, Tansiyon diyastolik ve nabız ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki görülmektedir (Mann-Whitney U testi) (Tablo 32). Ancak COX analiz yapıldığında vital parametreler ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 34).

Tablo 32. Hastaların acil servis başvuru anındaki vital değerleri ile hastane içi mortalite arasındaki ilişkileri

	N	Sağ kalan				N	Vefat eden				P*
		Ortanc a	Min	Max	CAA		Ortanc a	Min	Max	CAA	
SKB mm/Hg	337	134	73	188	26	64	123,5	62	201	61	0,006
DKB mm/Hg	337	75	35	110	18	64	66,5	31	120	34	<0,00 1
Nabız atım/dakika	337	88	64	180	27	64	103	67	144	38	<0,00 1
Ateş °C	337	36,8	35,7	40	1,6	64	37,5	36	41	1,9	0,214

*Mann-Whitney U testi

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı, min: minimum, max: maksimum, CAA: çeyrekler arası

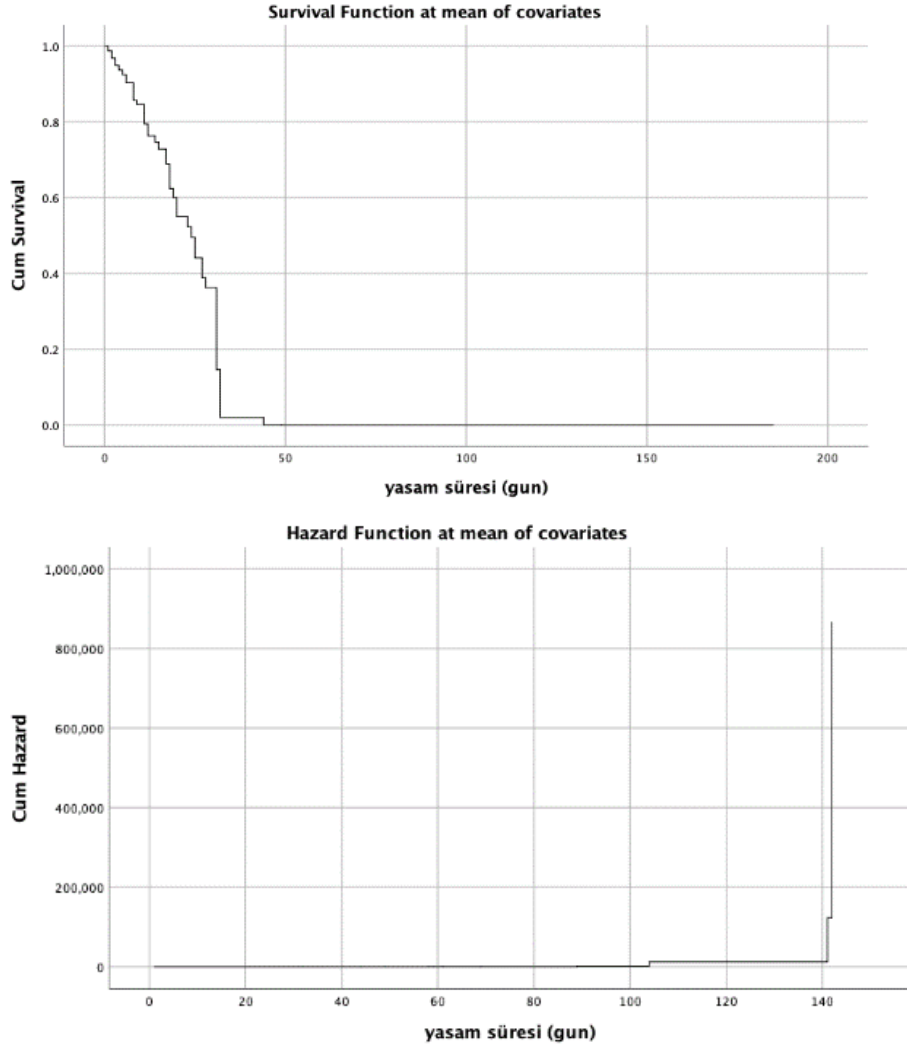
4.7.4. Hastaların biyokimyasal laboratuvar değerleri ile hastane içi mortalite ilişkileri incelendiğinde; WBC, lenfosit, ferritin, procaltitonin, troponin, d-dimer ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Mann-Whitney U testi) (Tablo 33). Ancak COX analiz yapıldığında laboratuvar değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 34).

Tablo 33. Hastaların biyokimyasal laboratuvar değerleri ile hastane içi mortalite ilişkisi

	Sağ kalan					Vefat eden					P*
	N	Ortan ca	Minimu m	Maksim um	ÇA A	N	Ortan ca	Minimu m	Maksi mum	ÇAA	
WBC x103/uL	33 7	6,60	1,7	225,0	4,00	6 4	9,25	0,40	108,00	6,18	<0,001
Lenfosit x103/uL	33 7	1,30	0,00	201,0	0,85	6 4	0,95	0,30	8,60	1,30	0,004
Trombosit x103/uL	33 7	210,0 0	73,00	653,00	99,0 0	6 4	222,5 0	13,00	498,00	119, 75	0,846
Üre mg/dL	33 7	31,00	8,60	308,00	17,0 0	6 4	63,00	12,00	233,00	68,5 0	<0,001
Kreatinin mg/dL	33 7	0,90	0,40	72,00	0,30	6 4	1,3	0,40	103,00	0,70	0,027
Ferritin µg/L	22 0	126,8 0	7,00	2759,00	236, 75	2 8	450,0 0	29,00	5103,0	273, 00	<0,001
CRP mg/dL	33 7	18,60	0,10	365,60	52,9 5	6 4	149,1 5	0,90	301,50	171, 25	<0,001
Prokalsiton in µg/L	33 2	0,04	0,01	32,78	0,07	6 4	0,22	0,10	48,45	1,44	<0,001
Troponin pg/mL	15 4	4,31	0,00	1804,06	10,5 7	2 6	58,12	0,03	972,00	146, 99	<0,001
D-Dimer ng/ml	28 9	520,0 0	190,00	11600,0 0	725	3 7	1350, 0	300,00	13100	2740 ,0	<0,001

*Mann-Whitney U testi

4.7.5. Hastaların hastane yatış süreleri ile hastane içi mortalite ilişkileri incelendiğinde; Yatış süre ortalamaları ile mortaliteleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmektedir (MWU= 89927,000, Z= -2.191, p=0,028). COX analizi yapıldığında yatış süresinin mortaliteyi **0,901 kat arttırdığı** görülmektedir (Tablo 34) (Şekil 10). Hastane içi mortalite ile 4C Mortalite Skoru dışındaki bağımsız tüm parametrelerin Cox regresyon analizi Tablo 34’de gösterildi.



Şekil 10. Sağ kalım ve mortalite risk eğrileri

Yatış sürelerinin cinsiyetlere göre mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde; vefat edenlerin hastane yatış süresi arttıkça erkeklerin kadınlara göre 2,642 kat daha fazla vefat ettikleri görülmektedir (Tablo 34).

Tablo 34. Hastane içi mortalite ile COVID 19 için 4c skoru dışındaki bağımsız parametrelerin ileri yaşam analizi (Cox regresyon analizi) tablosu

Mortalite	X ² , df, model p	p	OR	OR için %95 GA
Hasta Şikayetleri				
Nefes darlığı	X ² =1,057, df (1), p=0,304	0,305	1,302	0,786-2,154
Ek hastalıklar				
HT	X ² =1,735, df (4), p=0,784	0,552	1,178	0,687-2,019
KKY-KAH		0,269	0,706	0,380-1,309
KBY		0,996	0,998	0,442-2,254
Malignite		0,833	1,070	0,573-1,997
Yaşamsal bulguları				
TA sistolik	X ² =2.516, df (3), p=0,472	0,213	0,992	0,979-1,005
TA diyastolik		0,117	1,016	0,996-1,035
Nabız		0,994	1.000	0,988-1,012
Laboratuvar verileri				
WBC	X ² =4,686, df (6), p=0,585	0,093	0,842	0,689-1,029
Lenfosit		0,494	1,330	0,588-3.006
Ferritin		0,371	0,999	0,998-1,001
Prokalsitonin		0,249	1,056	0,963-1,159
Troponin		0,425	1,001	0,998-1,004
d-dimer		0,455	1,000	1,000-1,001
Yatış süresi (gün)	X ² =43,086 df (1)	.<001.	0,901	0.876-0,928
Yatış süresi (cinsiyet)	X ² =44,594 df (1)	0,004	2,642	1,358-5,142

5. TARTIŞMA

2019 yılının sonunda ortaya çıkıp 2020 yılı başı ve ortasında asıl etkisini hissettirmeye başlayan ve devamında pandemi ilan edilmesine sebep olan COVID-19

hastalığı aşılamlar sayesinde hız kaybetmiş olsa da halen varlığını devam ettirmektedir. Mevcut araştırmamız COVID-19 ile enfekte olmuş kişilerin, hastalığın ağır seyretmesine göre evde veya hastane yataklı servislerinde izlem kararında yardımcı olmak amacı ile yapılmıştır. Hastalığın yoğun olarak kendini gösterdiği zamanlarda kaynak kısıtlılığı tüm dünyada etkisi göstermiştir. Bulaştırıcılığı yüksek olan COVID-19 için özellikle hastalığın pik dönemlerinde hastane yatak ve kaynaklarının yetersiz kalması üzerine ISARIC-4C, COVID-GRAM, qCSI, NEWS gibi birçok risk sınıflaması geliştirilerek kullanılmıştır. COVID-19 için 4C Mortalite Skoru da bu sınıflamalardan birini oluşturmaktadır.

4C Mortalite Skoru değerlendirilmek üzere sekiz değişken (yaş, cinsiyet, komorbid hastalık sayısı, solunum hızı, oda havası oksijen saturasyonu, bilinç, üre ve CRP düzeyleri) içermektedir. 0-21 puan arasında değişen skor, hastane içi mortaliteyi düşük riskten çok yüksek riske kadar tahmin etmektedir. 4C Mortalite Skoru hesaplamasında kullanılan parametrelerin yaygın ve kolay olması ile mortalite için mevcut skarlardan daha iyi sonuçlar vermesi kullanımını yaygınlaştırmaktadır[40].

COVID-19 sebepli ölüm oranları ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir; bu değişikliğin sebebi ülkelerin gelişmişlik seviyesi ile sağlık alanına ayrılabilen kaynak değişikliği ile sabit bir tedavi protokolü olamaması sebebi ile farklı tedavi protokollerinin uygulanması olduğu görülmüştür. Hastane yatış protokollerinde de farklılıklar olması sebebi ile ülkeler arasında farklı mortalite oranları ortaya çıkmaktadır [65].

Çalışmamıza dahil edilen 401 hastanın 64'ü vefat etmiştir. Hastaneye yatırılan ve vefat eden hastaların çoğunluğunu (%60,9) erkeklerden oluşmaktadır. Ayrıca bu yatan 401 hastanın 223(%55,6)'sının erkek olduğu görülmüştür. Rishi K Gupta ve arkadaşlarının yaptığı 74 944 hastanın dahil olduğu çalışmada vefat eden 16 885 hastanın 9742 (57·8%) 'sinin erkek olduğu görülmüştür [66]. Ayrıca ülkemizde Fatih Doğanay ve Rohat Ak'ın 481 hasta üzerinden yaptığı çalışmaya göre de 120 hasta vefat etmiş olup bu hastaların 66(%55)'sının erkek olduğu görülmüştür [67]. Bu iki çalışmaya bakıldığında demografik açıdan cinsiyet ve mortalite oranları çalışmamız ile benzerlik taşımaktadır. Bu durum erkeklerin hastalığa karşı daha duyarlı olduğu

veya sosyal hayata daha fazla katıldığı için kontaminasyona daha açık olduğu görüşü ile açıklanabilir.

Çalışmamızda vefat eden ortalama 70 yaş (sağ kalanların ortalama yaşı 55) olarak tespit edildi. Alexandra June Gordon ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı, toplam 6802 hastanın yaş ortancası 64 (52-75) yaş iken vefat eden 1149 hastanın ortalama yaşı 74 (64-84) tespit edilmiştir [68]. Aaron Jones ve arkadaşlarının 2021 yılında toplam 959 hasta ile yayınladığı bir diğer çalışmada sağ kalan yaş ortancası 69 (56, 80) iken vefat eden yaş ortancası 82 (74, 88) tespit edilmiştir [69]. Mortalitenin ileri yaş ile artış göstermesi öngürülebilir bir sonuçtur ve çalışmamız ile korele görülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın ek hastalıkları ve sayısı incelendiğinde % 44,6 hastanın herhangi bir komorbid hastalığı olmadığı, en sık rastlanan komorbidlerin ise hipertansiyon (%33), diyabet (%21), kardiyovasküler hastalıklar (%16) olduğu görüldü. Adekunle Sanyaolu ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan 1786 hastalık meta analizinde en yaygın komorbiditelerin hipertansiyon (%15,8), kardiyovasküler ve serebrovasküler durumlar (%11,7) ve diyabet (%9,4) olduğu ortaya çıkmıştır [70]. Fei Zhou ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı toplam 191 hasta ile yapılan bir çalışmada en sık görülen komorbidlerin hipertansiyon (%30), diyabet (%19) ve kardiyovasküler hastalıklar (%8) olduğu görülmüştür [71]. Literatür verileri ile bizim çalışmamızdaki komorbid hastalıkların dağılım oranlarının farklılığının nedeninin; literatür verilerinin çok merkezli olması ve hasta sayılarının fazla olması ile beraber komorbid hastalıkların ırk, genetik, yaşam farklılığı gibi etkenlere bağlı olarak değişik göstermesi olduğunu düşünülmektedir. Bununla beraber literatürde de çalışmamızda olduğu gibi COVID-19 hastalığı ile en sık görülen üç komorbidin hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar olduğu görülmüştür.

Başvuru şikayetleri incelendiğinde ise en sık başvuru şikayetinin ateş 193(%26,8), öksürük 175(%24,3) ve nefes darlığı 139(%19,3) olduğu görüldü. 2020 yılınca Dawei Wang ve arkadaşlarının 138 hasta ile yaptığı bir çalışmada en sık görülen başvuru şikayetlerinin ateş (%98,6), halsizlik (%69,6), kuru öksürük (%59,4) miyalji (%34,8) ve dispne (%31,8) olduğu görülmüştür [34]. Ayrıca 2020 yılında

Chaolin Huang ve arkadaşlarının 41 hasta ile yaptığı bir diğer çalışmada hastalığın hastalık başlangıcındaki en yaygın semptomlar ateş (%98), öksürük (%76) ve halsizlik ve eklem ağrısı (%44) olduğu görülmüş olup bu hastaların takibi sırasında %55'inde dispne geliştiği saptanmıştır [44]. Semptom yüzdeleri mevcut araştırmalara göre farklı saptanmış olup bu farkın sebebinin farklı ülkelerde yatış endikasyonlarının farklı olması ile birlikte ülkemizde uygulanan filyasyon ve evde bakım hizmetlerinin hasta kişilerin evlerini ziyaret ederek hasta ve yakınlarını evde izlem hakkında detaylı bilgi vermesinin etkisi ile bir çok hastanın evde giderilebilecek semptomları için analjezik ve antipiretiğin uygun kullanılması, bu semptomatik kullanım sürecinde kötüleşme olması ile birlikte hastane başvurusu yapması olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların sistolik kan basıncı (sistolik/ diyastolik) nabız ve ateşin Cox analizi sonucunda mortalite üzerine etkili olmadığının görülmesi literatür ile uyumlu görülmektedir . Morne C Bezuidenhout ve arkadaşlarının 2020 yılında 56 yoğun bakım ihtiyacı olan hasta ile yaptığı retrospektif bir çalışmada sistolik ve diyastolik kan basınçları, nabız ve oda havası oksijen saturasyonu $p>0,05$ çıkmış, sağ kalan ve vefat eden hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır [72]. Vital bulgular içerisindeki sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız değerleri çalışmamız ile benzerlik taşımasına rağmen oksijen saturasyonu ve solunum sayısı değerlerindeki farkın çalışmamızda hastaneye yatan servis hastalarının da bulunması nedeniyle bu sonuçların daha iyimser görülmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamıza dahil edilen 401 hastanın PCR ve toraks radyolojik görüntülemeleri karşılaştırıldığında 155 (%38,6) PCR pozitif hastanın COVID açısından tipik görüntüleri mevcut iken PCR negatif olan tüm hastaların (123 (%30,6)) görüntülemeleri COVID açısından tipik tespit edildi. Toraks BT bulgusu tipik olan hastaların PCR pozitifliği anlamlı ölçüde fazla tespit edildi. Chunqin Long ve arkadaşlarının 2020 yayınladığı 36 hastalık çalışmada 35 hastanın tipik BT bulgusu olduğu görülmektedir [73]. Yicheng Fang ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada COVID 19 enfeksiyonu saptanmasında bilgisayarlı tomografinin özgüllüğünün %98 olmasına karşın PCR testinin özgüllüğünün %71 ($p<0,001$) bulunmuştur (8). Çalışmalar sonucunda klinik ve epidemiyolojik bulgular ile bilgisayarlı tomografi

bulgusu olan hastalarda ilk PCR'ın özgüllüğünün düşük olması sebebi ile tarama ve tanıda tomografinin öneminin daha fazla olduğunu göstermiştir [74].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların CRP değerleri incelendiğinde CRP değerinin anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. 2020 yılında Chaochao Tan ve arkadaşlarının 27 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada COVID 19 ile enfekte kişilerde hastalığın erken döneminde CRP değerinin bilgisayarlı tomografi, lökosit ve lenfositten daha anlamlı bir tetkik olduğu gösterilmiştir [75]. Maryame Ahnach ve arkadaşlarının 2020 yılında 145 hasta ile yaptığı bir diğer çalışmada CRP seviyesinin COVID-19 şiddeti ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Başvuru sırasındaki CRP yüksekliğinin, COVID-19 şiddetinin erken tespiti için yararlı olabileceği sonucuna varmıştır [76]. Bizim çalışmamızda da CRP yüksekliği literatür ile uyumlu saptanmakla beraber CRP değerinin birçok komorbid hastalıkta ve enfeksiyöz süreçlerde yüksek saptanabilmesi sebebi ile COVID özgün bir belirteç olarak kullanılmaması gerektiğini düşünmekteyiz. Takip sürecinde tedavi yanıt olarak kullanılması ise literatürde önerilmektedir .

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda sağ kalan ve vefat eden hastaların trombosit ortancaları birbirine yakın idi (sırası ile $210 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IQR 99,00 ve $222,50 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IQR 119,75). 2020 yılında Giuseppe Lippi ve arkadaşlarının 1779 hasta ile yaptığı yaptığı meta analiz sonucunda şiddetli COVID-19'lu hastalarında trombosit sayısının önemli ölçüde daha düşük olduğunu tespit etmiştir. Düşük trombosit sayısının, şiddetli COVID-19 riskinin beş kattan fazla artmasıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (OR, 5.1; %95 GA, 1.8-14.6) [77]. Ayrıca 2020 yılında Xiaobo Yang ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada trombositopeninin mortalite ile ilişkili olduğunu ve trombosit sayısının düşmesi ile mortalitenin arttığını göstermiştir [78]. Bizim çalışmamızda trombosit sayısı ve mortalite arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızdaki hasta sayısının diğer çalışmalardaki hasta sayısına göre düşük sayıda kalmasının bu farklılığa sebep olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların WBC ve lenfosit değerleri ile mortalite arasında anlamlı fark görülmesine rağmen Cox analizinde mortalite ile ilişkili olmadığı tespit edildi. Chuan Qin ve arkadaşlarının 2020'de yaptığı 286'sı yoğun

bakım hastası olmak üzere toplam 452 hastayı içeren bir çalışmada servis hastalarında WBC (4.9 (3.7–6.1) x103/uL) ve lenfosit (1.0 (0.7–1.3) x103/uL) değerleri ile yoğun bakım ünitesine yatan hastaların değerleri arasında (sırası ile 5.6 (4.3–8.4) x103/uL ve 0.8 (0.6–1.1) anlamlı fark tespit edilmiştir [79]. Benzer sonuçların görüldüğü başka bir çalışma Dawei Wang ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [34].

Çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın ferritin , D-dimer , prokalsitonin ve troponin değişkenleri ile mortalite arasında anlamlı bir fark olmasına rağmen ileri analizde mortalite ile ilişkili bulunmadı. Linlin Cheng ve arkadaşlarının 2020’de yayınladığı bir metaanaliz sonucuna göre ferritin değerinin servis ve yoğun bakım yatışı ile arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir [80]. 2020 temmuz ayında 279 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada D-dimer seviyesindeki yüksekliğinin COVID-19 hastalarında yoğun bakım ünitesi yatışı ve mortaliteyi arttırdığı görülmüştür [81][82]. Chaolin Huang ve arkadaşlarının az sayıda hasta ile yaptığı çalışmada (n=41) beş hastada kardiyak hasar saptandığını ve bu hasarın yüksek saptanan troponin ile ilişkili olduğunu göstermiştir [44]. Önemli kardiyak belirteçlerden biri olan troponin yüksekliğinin miyokardın non-iskemik hasarına sekonder yükseldiği düşünülmektedir [83]. 2020 yılı ağustos ayında Rui Hu ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada ciddi dereceli hastaların prokalsitonin seviyesinin orta dereceli hastalara göre dört kattan fazla olduğunu ve kritik hastalarda da orta dereceli hastalara göre sekiz kattan fazla olduğunu göstermiştir [84]. Ayrıca başka bir çalışmada da hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir (OR, 4.76; %95 GA, 2.74-8.29) [85]

Çalışmamızda COVID 19 için 4C Mortalite Skor ortalamaları ile acil servis sonlanımları hastane mortalitelerine göre karşılaştırıldı. Yoğun bakıma yatırılan hastaların 4C Mortalite Skorunun servise yatırılanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. (p: <0,001.) 2020 yılı ekim ayında yayınlanan orijinal referans makalede İskoçya ve İngiltere genelinde 260 hastanede 35463 hasta ile gerçekleştirilen araştırmada 4C Mortalite Skoru, Araştırmada düşük risk grubunun (0-3 puan) ölüm oranı %1,2 (negatif prediktif değer %99) , orta risk grubunun (4-8 puan) ölüm oranı %9,9 (negatif prediktif değer %90,1), yüksek risk grubunun(9-14 puan) ölüm oranı %31,4 (negatif prediktif değer %68.6) ve çok yüksek risk grubunun (≥15 puan) ölüm

oranı %61,5 (pozitif tahmin değeri %61,5) olduğu tespit edilmiştir. Performans ölçütleri, kohortun %7,4'ünü ve buna karşılık gelen %1,2'lik bir ölüm oranını kapsayan düşük risk grubu için yüksek bir duyarlılık (%99,7) ve negatif tahmin değeri (%98,8) gösterdi [12].

2022 yılında Rehab Abd Elfattah Mohamed ve arkadaşlarının Suudi Arabistan'da iki merkezli 506 hastayı içeren retrospektif kesitsel çalışmasında toplam 31 hasta vefat etmiştir. Vefat eden hastaların 4C mortalite skorlamasına göre düşük risk grubunun (0-3 puan) ölüm oranı %0 , orta risk grubunun (4-8 puan) ölüm oranı %4,4 , yüksek risk grubunun(9-14 puan) ölüm oranı %19,7 ve çok yüksek risk grubunun (≥ 15 puan) ölüm oranı %90 olduğunun tespit edilmiştir. Aynı çalışma sınırlama olarak iki merkezli ve orijinal araştırmaya göre daha az sayıda hasta içermesi sebebi ile yüzdelik değerlerinin farklı çıktığını belirtmiştir [86].

2021 yılında Aaron Jones ve arkadaşlarının Kanada'da 959 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada toplam 224 hasta vefat etmiştir. Vefat eden hastaların 4C Mortalite Skorlamasına göre düşük risk grubunun (0-3 puan) ölüm oranı %0, orta risk grubunun (4-8 puan) ölüm oranı %7,9 , yüksek risk grubunun(9-14 puan) ölüm oranı %27 ve çok yüksek risk grubunun (≥ 15 puan) ölüm oranı %53 olduğunun tespit edilmiştir [69].

Bizim çalışmamızda ise düşük risk grubunun (0-3 puan) ölüm oranı %0, düşük risk grubunda yer alan hastalardan yalnız 1 hastanın yoğun bakım ünitesine yattığı ve takip sürecinde taburcu edildiği görülmüştür. Çalışmamızda orta risk grubunun (4-8 puan) ölüm oranı %5,6 , yüksek risk grubunun(9-14 puan) ölüm oranı %34,6 ve çok yüksek risk grubunun (≥ 15 puan) ölüm oranı %75 olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda düşük risk grubu (0-3) içinde vefat eden saptanmaması; orijinal çalışmadan daha az hasta ile çalışmamız ile birlikte filyasyon ve evde bakım ekibinin bu süreçte evleri dolaşarak gerekli muayene ve ilaç temini sayesinde genel durumu daha iyi olan hastaların hastane başvuru sayısının az olması ve acil servise başvuran genel durumu nispeten daha iyi olan hastaların taburcu edilmesi olduğu düşünülmüştür. Evde takip sürecindeki hastaların genel durumda kötüleşme sonrası

hastane başvurusu zamanında da genel durum bozukluğu ile 4C Mortalite Skorunun yüksek saptanması düşük risk grubunda vefat saptanmamasına yol açtığı düşünülmüştür.

Düşük risk grubunda orijinal çalışma harici diğer çalışmalarda da vefat eden görülmemesi diğer çalışmalardaki hasta sayısının orijinal makaleden daha az sayıda hasta ve daha az sayıda merkezde yapılması sebepli olduğu düşünülmektedir [12][69][86].

Çalışmamızda ve literatürde orta risk grubu (4-8) vefat eden yüzdeleri 4,4 ile 9,9 arasında değerlerde olup orijinal makalede 9,9 olduğu görülmüştür [12][69][86]. Bu farklılığın sebebinin coğrafi ve sosyoekonomik farklılıklar sebebi ile olabileceği düşünülmüştür. Avrupa'nın doğusunda yer alan iki ülkenin Britanya ve Kanada'daki hastalara göre orta risk grubunda daha az vefat yüzdesi göstermesinde iklimsel ve kültürel farklılıklar ile birlikte kapasitesi üzerindeki sayıda hasta bakımının sık olduğu ve yakın zamanda Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) gibi bir salgın tecrübesi sebebi ile Doğu ülkesi hastanelerinin mevcut salgına daha hızlı adapte olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamız ve literatürde yüksek risk grubu (9-14) vefat eden yüzdeleri 19,7 ile 34,6 arasında değişmekle beraber en yüksek bizim çalışmamızda görülmüştür. Çalışmamızda en yüksek çıkmış olsa da referans makale(%31,3) ile arasında %3,2'lik bir fark olmakla beraber referans makale ile uyumlu olduğu görülmüştür [12][69][86].

Çalışmamız ve literatürde çok yüksek risk grubu (≥ 15 puan) vefat eden yüzdeleri 53 ile 90 arasında değişmekle birlikte referans makale ile çalışmamız arasında %14'lük bir fark olduğu görülmüştür[12][69][86]. Yüksek risk grubunda yer alan hastaların çoğunun yoğun bakım ünitesi yatışı göz önüne alındığında yoğun bakım yatak ve sayısının yetersiz olmasının bu farkın sebeplerinden biri olabileceği düşünülmüştür. Sosyoekonomik ve beslenme alışkanlıklarının farklı olması ile beraber çoklu komorbiditesi fazlalığının diğer bir sebep olduğu düşünülmektedir.

Aynı zamanda çevre hastanelerden yoğun bakım ihtiyacı olan fakat yer olmadığı için sevk edilemeyen genel durumu çok kötü, çoğu yüksek risk grubunda

olan bir çok hasta acil servisimize sıralı sevk ile getirilmiş, aynı zamanda yiyecek, ilaç temin edemeyen özbakım yetersizliği ve lisan problemi olan kaçak göçmen ve sığınmacılar da hastanemize ayaktan veya 112 aracılığı ile yönlendirilmiştir. Bu gibi durumlar hastanemiz vefat oranlarını arttırdığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda kısıtlılıklar olmasına rağmen COVID-19 salgın ataklarının olduğu dönemde yapılması

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın tek merkezli ve 3. basamak bir eğitim ve araştırma hastanesinde yapılması hasta sayıları açısından önemli bir kısıtlılıktır. Çalışmamızın yapıldığı hastanemizin, çevresindeki yerleşim bölgelerine göre sosyoekonomik düzeyinin daha düşük kalması sebebi ile homojen dağılımı olmayan hasta popülasyonun tüm popülasyona uygulanabilirliği düşük olacağı öngörülebilir.

Ülkeler arasında COVID-19 hastalığı ve tedavisine yaklaşımların ve tedavi protokollerinin farklı olması sebebi ile uluslararası çok merkezli ve daha fazla hasta sayılı bir çalışmanın anlam açısından çok daha değerli olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamız hastanemize yatan hastaların verileri ile yapılmış olup acil servisten taburcu olan, tedavi reddi veren ve sevk olan hastaların sonuçlarına ulaşamaması sebebi ile çalışma dışı bırakılması bir kısıtlılıktır. Bu hastaların hastanemiz veya diğer sağlık kuruluşlarına başvurusunun olup olmadığına net saptanamamış olup özellikle düşük risk grubuna dahil olup taburcu olan hastaların hastalığın ilerleyen dönemlerinde skorunda yükselme olup olmadığı bilinmemesi bir kısıtlılık olarak ortaya çıkmaktadır.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızın verileri 4C Mortalite Skoru verileri ve oranları ile uyumlu çıkmıştır. Hastane mortaliteleri ile 4C Mortalite Skoru grupları arasındaki fark değerlendirildiğinde 4C Mortalite Skoru 0-3 arasında olan grubun tamamının sağ kaldığı ve ölüm olgularının çoğunluğunun 4C Mortalite Skorunda 9 ve üzerinde

olduğu görülmektedir. COVID-19 için 4C Mortalite Skoru ortalaması ile hastane içi mortalite karşılaştırıldığında ise mortalite ile sonuçlanan hastaların 4C Mortalite Skoru ortalamaları sağ kalanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

4C Mortalite Skoru dışında bakılan parametrelerden başvuru şikayetlerinden nefes darlığı, eklem ağrısı ve vital bulgu/laboratuvar verilerinden Tansiyon sistolik, nabız, wbc,prokasitonin, troponin,d-dimer, ferritin ile hastaların hastane içi mortaliteleri arasında anlamlı bir fark bulunmasına rağmen ileri analizde mortalite üzerine etkili olmadıkları görülmüştür. Eklem ağrısının vefat edenlerde hiç saptanmadığı görülmüştür.

Hastaların hastanede yatış süreleri ile hastane içi mortalite ilişkileri incelendiğinde yatış süre ortalamaları ile mortaliteleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmektedir. İleri yaşam analizi yapıldığında da yatış süresinin mortaliteyi 0,901 kat arttırdığı görülmektedir.

Yatış sürelerinin cinsiyetlere göre mortalite ilişkisi değerlendirildiğinde hastane yatış süresi arttıkça erkeklerin kadınlara göre 2,642 kat daha fazla öldükleri görülmektedir.

İkincil sonlanımda çalıştığımız bağımsız değişkenlerden 4C Mortalite Skoru'na ek ilave edebilecek bir veriye ulaşamamıştır.

8. KAYNAKLAR

- [1] W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng, S. J. Peacock, and H. C. Prescott, “Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review,” vol. 2019, pp. 1–13, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- [2] R. F. G. 6 7 Kristian G Andersen 1 2, Andrew Rambaut 3, W Ian Lipkin 4, Edward C Holmes 5, “The proximal origin of SARS-CoV-2,” pp. 2–4, 2020.
- [3] T. T.-Y. Lam *et al.*, “Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins,” *Nature*, vol. 583, no. 7815, pp. 282–285, Jul. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2169-0.
- [4] H. A. Rothan and S. N. Byrareddy, “The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak,” *J. Autoimmun.*, no. February, p. 102433, 2020, doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- [5] P. Huang and X. Hu, “Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion,” pp. 2019–2020, 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200330.
- [6] C. C. Lai, W. C. Ko, P. I. Lee, S. S. Jean, and P. R. Hsueh, “Extra-respiratory manifestations of COVID-19,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 56, no. 2, p. 106024, 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106024.
- [7] Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, and J. Song, “Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China,” *Intensive Care Med.*, vol. 46, no. 5, pp. 846–848, 2020, doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- [8] B. Wang, R. Li, Z. Lu, and Y. Huang, “Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis,” *Aging (Albany. NY).*, vol. 12, no. 7, pp. 6049–6057, Apr. 2020, doi: 10.18632/aging.103000.
- [9] D. E. L. P. 1 2, “A Geroscience Perspective on COVID-19 Mortality,” pp. 1–76, 2022.
- [10] Q. Li *et al.*, “Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel

- Coronavirus–Infected Pneumonia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 13, pp. 1199–1207, Mar. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [11] M. Covino *et al.*, “Predicting In-Hospital Mortality in COVID-19 Older Patients with Specifically Developed Scores,” *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 69, no. 1, pp. 37–43, Jan. 2021, doi: 10.1111/jgs.16956.
- [12] S. R. Knight *et al.*, “Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score,” *BMJ*, vol. 370, no. September, p. m3339, Sep. 2020, doi: 10.1136/bmj.m3339.
- [13] W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng, S. J. Peacock, and H. C. Prescott, “Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19),” *JAMA*, vol. 324, no. 8, p. 782, Aug. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- [14] Y.-C. Wu, C.-S. Chen, and Y.-J. Chan, “The outbreak of COVID-19: An overview,” *J. Chinese Med. Assoc.*, vol. 83, no. 3, pp. 217–220, Mar. 2020, doi: 10.1097/JCMA.0000000000000270.
- [15] M.-Y. Wang, R. Zhao, L.-J. Gao, X.-F. Gao, D.-P. Wang, and J.-M. Cao, “SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development,” *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 10, p. 587269, Nov. 2020, doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
- [16] G. D. of P. H. T.R Ministry of Health, “COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ Bilim Kurulu Çalışması,” *COVID-19 (SARS-Cov2 Infeciton) Guid.*, vol. 19, pp. 71–73, 2020.
- [17] X. Yu, D. Wei, Y. Chen, D. Zhang, and X. Zhang, “Retrospective detection of SARS-CoV-2 in hospitalized patients with influenza-like illness,” *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, no. 1, pp. 1470–1473, Jan. 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1785952.
- [18] X. Yu, D. Wei, Y. Chen, D. Zhang, and X. Zhang, “Retrospective detection of SARS-CoV-2 in hospitalized patients with influenza-like illness,” *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 0, no. 0, pp. 1470–1473, 2020, doi:

110.1001/jama.2020.2648.

- [19] Z. Wu and J. M. McGoogan, “Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China,” *JAMA*, vol. 323, no. 13, p. 1239, Apr. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [20] S. Zhao *et al.*, “The association between domestic train transportation and novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak in China from 2019 to 2020: A data-driven correlational report,” *Travel Med. Infect. Dis.*, vol. 33, no. January, p. 101568, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101568.
- [21] P. F. Rupani, M. Nilashi, R. A. Abumalloh, S. Asadi, S. Samad, and S. Wang, “Coronavirus pandemic (COVID-19) and its natural environmental impacts,” *Int. J. Environ. Sci. Technol.*, vol. 17, no. 11, pp. 4655–4666, Nov. 2020, doi: 10.1007/s13762-020-02910-x.
- [22] N. Chen *et al.*, “Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 507–513, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [23] J. F. W. Chan, S. K. P. Lau, K. K. W. To, V. C. C. Cheng, P. C. Y. Woo, and K. Y. Yue, “Middle East Respiratory syndrome coronavirus: Another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease,” *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 28, no. 2, pp. 465–522, 2015, doi: 10.1128/CMR.00102-14.
- [24] D. A. Brian and R. S. Baric, “Coronavirus Genome Structure and Replication,” in *Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol. 287, 2005, pp. 1–30. doi: 10.1007/3-540-26765-4_1.
- [25] A. A. T. Naqvi *et al.*, “Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach,” *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.*, vol. 1866, no. 10, p. 165878, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878.
- [26] W. Li, “Delving deep into the structural aspects of a furin cleavage site inserted into the spike protein of SARS-CoV-2: A structural biophysical perspective,” *Biophys. Chem.*, vol. 264, no. May, p. 106420, Sep. 2020, doi:

10.1016/j.bpc.2020.106420.

- [27] T. Struyf *et al.*, “Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 19, Jul. 2020, doi: 10.1002/14651858.CD013665.
- [28] K. Xiao *et al.*, “Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins,” *Nature*, vol. 583, no. 7815, pp. 286–289, Jul. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2313-x.
- [29] M. Letko, A. Marzi, and V. Munster, “Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses,” *Nat. Microbiol.*, vol. 5, no. 4, pp. 562–569, Apr. 2020, doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
- [30] S. F. Sia *et al.*, “Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters,” *Nature*, vol. 583, no. 7818, pp. 834–838, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2342-5.
- [31] W. Sungnak *et al.*, “SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes,” *Nat. Med.*, vol. 26, no. 5, pp. 681–687, May 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.
- [32] F. Xiao, M. Tang, X. Zheng, Y. Liu, X. Li, and H. Shan, “Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2,” *Gastroenterology*, vol. 158, no. 6, pp. 1831–1833.e3, May 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
- [33] Z. Xu *et al.*, “Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, no. 4, pp. 420–422, Apr. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [34] D. Wang *et al.*, “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA*, vol. 323, no. 11, p. 1061, Mar. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [35] D. Mavi and A. Ç. İnkaya, “COVID-19: İmmün Patogenezi,” *Flora J. Infect. Dis. Clin. Microbiol.*, vol. 25, no. 2, pp. 121–131, Jun. 2020, doi: 10.5578/flora.69606.
- [36] Z. Varga *et al.*, “Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19,”

- Lancet*, vol. 395, no. 10234, pp. 1417–1418, May 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- [37] C. Magro *et al.*, “Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases,” *Transl. Res.*, vol. 220, pp. 1–13, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
 - [38] S. Yin, M. Huang, D. Li, and N. Tang, “Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2,” *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 51, no. 4, pp. 1107–1110, May 2021, doi: 10.1007/s11239-020-02105-8.
 - [39] K. S. Cheung *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*, vol. 159, no. 1, pp. 81–95, Jul. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
 - [40] R. Wölfel *et al.*, “Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019,” *Nature*, vol. 581, no. 7809, pp. 465–469, May 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
 - [41] S. Zheng *et al.*, “Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study,” *BMJ*, vol. 369, no. March, p. m1443, Apr. 2020, doi: 10.1136/bmj.m1443.
 - [42] L. Zou *et al.*, “SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 12, pp. 1177–1179, Mar. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2001737.
 - [43] S. Garg *et al.*, “Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with,” *Morb. Mortal. Wkly. Report, US Dep. Heal. Hum. Serv. Dis. Control Prev.*, vol. 69, no. 15, pp. 458–464, 2020.
 - [44] C. Huang *et al.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 - [45] B. Danışma and K. Çalışması, “T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel

Müdürlüğü. COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. Nisan2022.,” vol. 19, 2022.

- [46] C. Wu *et al.*, “Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 180, no. 7, p. 934, Jul. 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [47] P. Dawson *et al.*, “Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 72, no. 4, pp. 682–685, 2021, doi: 10.1093/cid/ciaa799.
- [48] L. N. Theagarajan, “Group Testing for COVID-19: How to Stop Worrying and Test More,” 2020.
- [49] P. O. Guimarães *et al.*, “Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 385, no. 5, pp. 406–415, 2021, doi: 10.1056/nejmoa2101643.
- [50] B. Böger, M. M. Fachi, R. O. Vilhena, A. F. Cobre, F. S. Tonin, and R. Pontarolo, “Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19,” *Am. J. Infect. Control*, vol. 49, no. 1, pp. 21–29, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.ajic.2020.07.011.
- [51] N. N. Y. Tsang, H. C. So, K. Y. Ng, B. J. Cowling, G. M. Leung, and D. K. M. Ip, “Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 21, no. 9, pp. 1233–1245, Sep. 2021, doi: 10.1016/S1473-3099(21)00146-8.
- [52] S. A. Lauer *et al.*, “The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 172, no. 9, pp. 577–582, May 2020, doi: 10.7326/M20-0504.
- [53] H. Y. F. Wong *et al.*, “Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19,” *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E72–E78, 2020, doi: 10.1148/radiol.2020201160.

- [54] G. D. Rubin *et al.*, “The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society,” *Radiology*, vol. 296, no. 1, pp. 172–180, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.jacr.2020.03.006.
- [55] C. Bao, X. Liu, H. Zhang, Y. Li, and J. Liu, “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis,” *J. Am. Coll. Radiol.*, vol. 17, no. 6, pp. 701–709, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.jacr.2020.03.006.
- [56] S. Altmayer *et al.*, “Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis,” *Eur. Radiol.*, vol. 30, no. 12, pp. 6485–6496, Dec. 2020, doi: 10.1007/s00330-020-07018-x.
- [57] X. Xu *et al.*, “Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission,” *Sci. China Life Sci.*, vol. 63, no. 3, pp. 457–460, Mar. 2020, doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- [58] M. Feng Pan, MD*1, 2, Tianhe Ye, MD*1, 2, Peng Sun *et al.*, “Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia,” *Rsna*, vol. 395, no. 10223, pp. 507–513, 2020.
- [59] P. Fernando Kay, MD and M. Suhny Abbara, MD, FACR, ““Focus on the COVID-2019 Novel Coronavirus Infection The Many Faces of COVID-19.”” vol. 11, no. 3, pp. 63–71, 2015.
- [60] K. T. Wong *et al.*, “Thin-Section CT of Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation of 73 Patients Exposed to or with the Disease,” *Radiology*, vol. 228, no. 2, pp. 395–400, Aug. 2003, doi: 10.1148/radiol.2283030541.
- [61] J. Wu *et al.*, “Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features,” *Invest. Radiol.*, vol. 55, no. 5, pp. 257–261, May 2020, doi: 10.1097/RLI.0000000000000670.
- [62] M. Arentz *et al.*, “Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients

- With COVID-19 in Washington State,” *JAMA*, vol. 323, no. 16, p. 1612, Apr. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4326.
- [63] G. S. Meyer, B. B. Blanchfield, R. M. J Bohmer, J. Mountford, and W. Craig Vanderwagen, “Alternative Care Sites for the Covid-19 Pandemic: The Early U.S. and U.K. Experience,” *NEJM Catal. Innov. Care Deliv.*, 2020, doi: 10.1056/CAT.20.0224.
- [64] M. J. L. 1 RECOVERY Collaborative Group; Peter Horby 1, Wei Shen Lim 1, Jonathan R Emberson 1, Marion Mafham 1, Jennifer L Bell 1, Louise Linsell 1, Natalie Staplin 1, Christopher Brightling 1, Andrew Ustianowski 1, Einas Elmahi 1, Benjamin Prudon 1, Christopher Gre, “Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, no. 8, pp. 693–704, Feb. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [65] S. H. Woolf, D. A. Chapman, R. T. Sabo, D. M. Weinberger, L. Hill, and D. D. H. Taylor, “Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-July 2020,” *JAMA*, vol. 324, no. 15, p. 1562, Oct. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.19545.
- [66] R. K. Gupta *et al.*, “Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: a prospective cohort study,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 9, no. 4, pp. 349–359, Apr. 2021, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30559-2.
- [67] F. Doğanay and R. Ak, “Performance of the CURB-65, ISARIC-4C and COVID-GRAM scores in terms of severity for COVID-19 patients,” *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 75, no. 10, pp. 1–9, Oct. 2021, doi: 10.1111/ijcp.14759.
- [68] A. J. Gordon *et al.*, “External validation of the 4C Mortality Score for hospitalised patients with COVID-19 in the RECOVER network,” *BMJ Open*, vol. 12, no. 4, p. e054700, Apr. 2022, doi: 10.1136/bmjopen-2021-054700.
- [69] A. Jones *et al.*, “External validation of the 4C mortality score among COVID-19 patients admitted to hospital in Ontario, Canada: a retrospective study,” *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, p. 18638, Dec. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-97332-1.

- [70] A. Sanyaolu *et al.*, “Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19,” *SN Compr. Clin. Med.*, vol. 2, no. 8, pp. 1069–1076, Aug. 2020, doi: 10.1007/s42399-020-00363-4.
- [71] F. Zhou *et al.*, “Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study,” *Lancet*, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062, Mar. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [72] M. C. Bezuidenhout *et al.*, “Correlating arterial blood gas, acid–base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients,” *Ann. Clin. Biochem. Int. J. Lab. Med.*, vol. 58, no. 2, pp. 95–101, Mar. 2021, doi: 10.1177/0004563220972539.
- [73] C. Long *et al.*, “Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT?,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 126, no. February, p. 108961, May 2020, doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108961.
- [74] Y. Fang *et al.*, “Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR,” *Radiology*, vol. 296, no. 2, pp. E115–E117, Aug. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200432.
- [75] C. Tan *et al.*, “C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early,” *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 7, pp. 856–862, Jul. 2020, doi: 10.1002/jmv.25871.
- [76] M. Ahnach, S. Zbiri, S. Nejari, F. Ousti, and C. Elkettani, “C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity,” *J. Med. Biochem.*, vol. 39, no. 4, pp. 500–507, 2020, doi: 10.5937/jomb0-27554.
- [77] G. Lippi, M. Plebani, and B. M. Henry, “Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 506, no. March, pp. 145–148, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
- [78] X. Yang *et al.*, “Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 6, pp. 1469–1472, Jun. 2020, doi: 10.1111/jth.14848.

- [79] Chuan Qin, L. Zhou, Z. Hu, and S. Zhang, “Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China Chuan,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 53, no. 9, pp. 1689–1699, 2020.
- [80] L. Cheng *et al.*, “Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis,” *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 34, no. 10, pp. 1–18, Oct. 2020, doi: 10.1002/jcla.23618.
- [81] M. Rostami and H. Mansouritorghabeh, “D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review,” *Expert Rev. Hematol.*, vol. 13, no. 11, pp. 1265–1275, Nov. 2020, doi: 10.1080/17474086.2020.1831383.
- [82] Y. Li *et al.*, “Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity,” *Br. J. Haematol.*, vol. 190, no. 1, pp. e24–e27, Jul. 2020, doi: 10.1111/bjh.16811.
- [83] G. Bivona, L. Agnello, and M. Ciaccio, “Biomarkers for prognosis and treatment response in covid-19 patients,” *Ann. Lab. Med.*, vol. 41, no. 6, pp. 540–548, 2021, doi: 10.3343/ALM.2021.41.6.540.
- [84] R. Hu, C. Han, S. Pei, M. Yin, and X. Chen, “Procalcitonin levels in COVID-19 patients,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 56, no. 2, p. 106051, 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106051.
- [85] G. Lippi and M. Plebani, “Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis,” *Clin. Chim. Acta*, vol. 505, no. March, pp. 190–191, 2020, doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
- [86] R. A. E. Mohamed *et al.*, “Performance features and mortality prediction of the 4C Score early in COVID-19 infection: a retrospective study in Saudi Arabia,” *J. Investig. Med.*, vol. 70, no. 2, pp. 421–427, 2022, doi: 10.1136/jim-2021-001940.

9. EKLER

Ek.1 Çalışma Formu

Acil Servisten COVID 19 Tanısı ile Yatırılan Hastaların "COVID-19 için 4c Mortalite Skoru" ile Prognozları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi isimli çalışma için Çalışma Formu

Hasta Barkodu (Buraya Yapıştırılacak)		Laboratuvar ve Radyoloji Değerleri			
		WBC (10^3 /uL; min max: 4.23-9.07):		Prokalsitonin (μ g/L):	
Hasta No:		Lenfosit ($\times 10^3$ /uL; min-max: 0.6-3.4):		Ferritin (μ g/L, min-max: 10-291):	
Yaş:		Trombosit (10^3 /uL; min-max: 160-340):		Hs-troponin I (pg/mL; min-max: 0-15 (erkek), 0-34 (kadın)):	
		Üre (mg/dL; min-max: 19-49):		D-dimer (ng/ml):	
Cinsiyet:		Kreatinin (mg/dL; min-max: 0.4-1.3):		Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PCR):	
Geliş Şikâyeti:		CRP (mg/dL; min-max: 0-5):		Radyolojik yorum raporları (1,2,3,4):	
Ek hastalıkları:					
GKS:					
Geliş Vital Bulguları					
Tansiyon Arteriyel (mmHg):					
Vücut Isısı(C°):					
Solunum Hızı (Solunum sayısı/dk):					
Periferik Oksijen Satürasyonu (%):					

COVID-19 için 4c Mortalite Skoru

Değişken	Puanlam
Yaş	<59
	1
	50-59
	2
	60-69
Yaş	4
	70-79
	6
	≥80
	7
Cinsiyet	Kadın
	0
Cinsiyet	Erkek
	1
Komorbid Hastalık Sayısı	0
	0
	1
Komorbid Hastalık Sayısı	≥2
	2
	2
Dakikadaki Solunum Sayısı	<20
	0
	20-29
Dakikadaki Solunum Sayısı	≥30
	1
	2
Oda Havaındaki Oksijen Saturasyonu	≥92%
	0
Oda Havaındaki Oksijen Saturasyonu	<92%
	2
Glaskow Koma Skalası	15
	0
Glaskow Koma Skalası	<15
	2
Üre veya BUN	Üre <7 mmol/L (<42 mg/dL) veya BUN <19.6 mg/dL
	0
	Üre ≥7 to ≤14 mmol/L (≥42mg/dL to ≤84 mg/dL) veya BUN ≥19.6 to ≤39.2 mg/dL
	1
	Üre >14 mmol/L (>84 mg/dL) veya BUN >39.2 mg/dL
	3

CRP	<50 mg/L (<5 mg/dL)	0
	50-99 mg/L (5-9.9 mg/dL)	1
	≥100 mg/L (≥10 mg/dL)	2

Toplam Puan:

4C Mortalite Skoru	Risk grup	Hastane İçi Mortalite
0-3	Düşük	1.2-1.7%
4-8	Orta	9.1-9.9%
9-14	Yüksek	31.4-34.9%
≥15	Çok Yüksek	61.5-66.2%

Hasta Sonlanımı

Taburcu	Yatış	Sevk	Tedavi Reddi	Exitus
☐	☐	☐	☐	☐