



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ  
EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**COVID-19 PNÖMONİSİNDE MORTALİTE TAHMİNİ VE  
PROGNOSTİK BELİRTEÇ OLARAK; IL-6**

**Dr. Melike Bedir**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL-2023**





**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**YEDİKULE GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ  
EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**COVID-19 PNÖMONİSİNDE MORTALİTE TAHMİNİ VE  
PROGNOSTİK BELİRTEÇ OLARAK; IL-6**

**Dr. Melike Bedir**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gülfidan Aras**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**Etik Kurul Onay Tarihi: 09.09.2021, Karar No: 2021-149**

**İSTANBUL-2023**

## TEŞEKKÜR

Bilgisi, deneyimi ve duruşu ile hem asistanlık sürecimde hem de tez yazım sürecinde her daim sabırla beni destekleyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Gülfidan Aras'a,

Hekimlik mesleğinin yanısıra etik, dürüstlük ve özverili çalışma konusunda bana çok şey öğreten, üzerimden büyük emekleri olan ve yanlarında çalışmaktan gurur duyduğum sayın Uzm. Dr. Firdevs Atabey'e ve Doç. Dr. Esin Tuncay'a

Tecrübelerini benden esirgemeyen, her konuda desteklerini hissettiren çok değerli sayın Doç. Dr. Zehra Dilek Kanmaz'a, Uzm. Dr. Esin Yentürk'e, Uzm. Dr. Tuğba Mandal'a,

Asistanlık süreci boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren sayın dekanımız Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya, sayın başhekimimiz Prof. Dr. Sedat Altın'a, sayın şeflerimiz Prof. Dr. Ayşe Filiz Arpaç Koşar'a, Uzm. Dr. Murat Kıyık'a, Doç. Dr. Güngör Çamsarı'ya, Doç. Dr. Elif Yelda Niksarlıoğlu'na, Prof. Dr. Atilla Uysal'a, Prof. Dr. Birsan Pınar Yıldız'a, Doç. Dr. Mustafa Çörtük'e, Prof. Dr. Halit Çınarkaya'ya, Prof. Dr. Ekrem Cengiz Seyhan'a, Prof. Dr. M. Akif Özgül'e, Prof. Dr. Sibel Yurt'a, Doç. Dr. Gülşah Günlüoğlu'na, Doç. Dr. Cengiz Özdemir'e, Doç. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye, Doç. Dr. Seda Tural Önür'e, Doç. Dr. Celal Satıcı'ya, Prof. Dr. Füsün Şahin'e, Prof. Dr. Nedime Sinem Sökücü'ye, Doç. Dr. Hatice Kutbay'a,

Her birinden çok şey öğrendiğim sayın uzmanlarıma ve rotasyonlarımla sürecinde beraber çalışma imkânı bulduğum değerli bilgilerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Asistanlık sürecimi güzelleştiren Dr. Erdem Fettahoğlu'na, Dr. Emine Şahin'e, Dr. Banu Kahrıman'a, Dr. Ayşe Sinem Durna'ya, Dr. Nihan Kurt Gürer'e ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Şüphesiz ki üzerimde en çok emekleri olan, koşulsuz sevgi ve fedakarlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan canım babam, annem, ağabeyime,

Hayatımın her anını güzelleştiren, desteğini her daim hissettiren Kerem'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Melike Bedir

İstanbul 2023

# İÇİNDEKİLER

|                                                 |      |
|-------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                  | i    |
| ÖZET.....                                       | iv   |
| ABSTRACT .....                                  | v    |
| TABLolar LİSTESİ.....                           | vi   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                           | viii |
| KISALTMALAR .....                               | ix   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                          | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                          | 2    |
| 2.1 ETKEN.....                                  | 2    |
| 2.2 TARİHÇE.....                                | 3    |
| 2.3 EPİDEMİYOLOJİ.....                          | 4    |
| 2.4 RİSK FAKTÖRLERİ.....                        | 4    |
| 2.5 SEMPTOMLAR .....                            | 5    |
| 2.6 COVID-19 HASTALARINDA KLİNİK TABLOLAR ..... | 6    |
| 2.6.1 Pulmoner.....                             | 6    |
| 2.6.2 Tromboembolik.....                        | 7    |
| 2.6.3 Kardiyovasküler.....                      | 7    |
| 2.6.4 Nörolojik .....                           | 8    |
| 2.6.5 Sitokin fırtınası.....                    | 8    |
| 2.7 LABORATUAR ÖZELLİKLERİ .....                | 9    |
| 2.8 GÖRÜNTÜLEME .....                           | 11   |
| 2.9 TANI.....                                   | 13   |
| 2.10 TEDAVİ.....                                | 14   |
| 2.10.1 İmmünomodülatör Ajanlar.....             | 14   |
| 2.10.2 Antiviraller .....                       | 14   |

|         |                                                                           |    |
|---------|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.10.3. | Kortikosteroidler.....                                                    | 15 |
| 2.10.4. | Konvelesan Plazma .....                                                   | 15 |
| 2.10.5. | Kolşisin.....                                                             | 15 |
| 2.10.6. | Azitromisin .....                                                         | 15 |
| 2.10.7. | Klorokin/Hidroksiklorokin .....                                           | 16 |
| 3.      | GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                      | 17 |
| 3.1.    | HASTA POPÜLASYONU .....                                                   | 17 |
| 3.2.    | ÇALIŞMA VERİLERİ.....                                                     | 17 |
| 3.3.    | İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....                                                | 18 |
| 4.      | BULGULAR.....                                                             | 19 |
| 4.1.    | TÜM OLGULARIN ÖZELLİKLERİ .....                                           | 19 |
| 4.2.    | HAYATTA KALAN VE ÖLEN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....                    | 21 |
| 4.3.    | KLİNİK SÜREÇLER İLE PARAMETRELERİN KORELASYON<br>ANALİZLERİ .....         | 23 |
| 4.4.    | KLİNİK SÜREÇLER İLE PARAMETRELERİN LOJİSTİK REGRESYON<br>ANALİZLERİ ..... | 25 |
| 4.5.    | PARAMETRELER İLE KLİNİK SÜREÇLERİN ROC ANALİZLERİ.....                    | 30 |
| 5.      | TARTIŞMA.....                                                             | 34 |
| 6.      | SONUÇ .....                                                               | 39 |
| 7.      | KAYNAKLAR .....                                                           | 40 |

## ÖZET

**Giriş-Amaç:** COVID -19, Çin’de ortaya çıkmış ve pandemiye yol açmıştır. Mortalite ve morbiditelere yol açması ve etkili tedavisinin bulunamamış olması nedeniyle önemini devam ettiren COVID-19 ‘un şiddetini erken belirlemek mortaliteyi önlemek için önlem almamıza katkıda bulunabilir. Bu nedenle hastanemizde izlediğimiz COVID-19 olgularının öncelikle sitokin fırtınasının bir göstergesi olan IL-6 düzeyleri yanında diğer laboratuvar özelliklerinin mortalite ve prognoz üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız retrospektif, kesitsel, tek merkezli olarak dizayn edildi. Haziran 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında hastanemize yatırılan, randomize seçilen SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif olan 202 hastanın verileri tarandı. Hastaların demografik özellikleri, klinik durumları, laboratuvar sonuçları, yatış süreleri, varsa invaziv mekanik ventilasyon (İMV), yoğun bakım ünitesi (YBÜ) veya mortalite durumları kaydedildi.

**Bulgular:** Mortalite oranımız %17.8 idi. Erkek cinsiyet veya interstisyel akciğer hastalığına sahip olmak mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. IL-6, fibrinojen, SpO<sub>2</sub> düzeyleri; mortalite, YBÜ’ne gidiş, İMV gereksinimi açısından prediktif ortak parametrelerdi. Yatış oksijen saturasyonunun %87,5’ten az olmasının mortalite (AUC: 0.702; %66.7 duyarlılık; %25.9 özgüllük; p<0.000), İMV gereksinimi (AUC: 0.703; %66.7 duyarlılık; %23.6 özgüllük; p<0.000) ve YBÜ’ne gidiş (AUC: 0.700; %60 duyarlılık; %21.9 özgüllük; p<0.000) riskini arttırdığı gösterdi. Analizlerimizde IL-6’nın mortalite ihtimali açısından cut-off değerinin 58.73 pg/ml (AUC: 0.633; %63.3 duyarlılık; %81.9 özgüllük; p<0.013), İMV gereksinimi için 58.415 pg/ml (AUC: 0.663; %64.4 duyarlılık; 82.2 özgüllük; p<0.001), YBÜ’ne gidiş için 49.085 pg/ml (AUC: 0.686; %58.9 duyarlılık; %79.5 özgüllük; p<0.000), olduğunu gösterdi.

**Sonuç:** IL-6 düzeyinin 58.73 pg/ml üzerinde saptanması mortalite için risk oluşturmaktadır. IL-6; COVID-19’da mortalite ve prognoz tahmininde belirteç olarak kullanılabilir. Mortalite ve prognoz açısından en güçlü belirtecin oksijen saturasyonu olduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, IL-6, mortalite

## ABSTRACT

**Background:** COVID -19 emerged in China and caused a pandemic. It continues to be important because it causes mortality and effective treatment has not been found. Early detection of the severity of COVID-19 may contribute to prevent mortality. For this reason, we aimed to examine the effects of IL-6 levels, which is an indicator of cytokine storm, as well as other laboratory characteristics on mortality and prognosis of the hospitalized COVID-19 patients.

**Methods:** Our study was designed as a retrospective, cross-sectional, single center study. The data of 202 randomly selected patients with SARS-CoV-2 RT-PCR positive which are hospitalized between June 2020 and May 2021 were scanned. Demographic characteristics, clinical statuses, laboratory results, length of stay, invasive mechanical ventilation (IMV), intensive care unit (ICU) or mortality status of the patients were recorded.

**Results:** Our mortality rate was 17.8%. Male gender or having interstitial lung disease was found to be statistically significant in terms of mortality. IL-6, fibrinogen, SpO<sub>2</sub> levels were common predictive parameters for mortality, ICU admission, and IMV requirement. Oxygen saturation of less than 87.5%, increased the risk of mortality (AUC: 0.702; 66.7% sensitivity; 25.9% specificity;  $p<0.000$ ), IMV requirement (AUC: 0.703; 66.7% sensitivity; 23.6% specificity;  $p<0.000$ ), and going to ICU (AUC: 0.700; 60% sensitivity; 21.9% specificity;  $p<0.000$ ). In our analyzes, we found that the cut-off value of IL-6 for mortality risk is 58.73 pg/ml (AUC: 0.633; 63.9% sensitivity; 81.9% specificity;  $p<0.013$ ), the cut-off value for IMV requirement is 58,415 pg/ml (AUC: 0.663; 64.4% sensitivity; 82.2% specificity;  $p<0.001$ ) and the cut-off value for ICU admission is 49,085 pg/ml (AUC: 0.686; 58.9% sensitivity; 79.5% specificity;  $p<0.000$ ).

**Conclusion:** Detection of IL-6 level above 58.73 pg/ml poses a risk for mortality. IL-6 can be used as a predictor of mortality and prognosis in COVID-19. Oxygen saturation was found to be the strongest marker for mortality and prognosis.

**Keywords:** COVID-19, IL-6, mortality

## TABLÖLAR LİSTESİ

**Tablo 1.** Koronavirüs ailesinin yol açtığı salgınlara göre isimlendirilmesi, sebep olduğu hastalıklar ve yılları

**Tablo 2.** COVID-19’da toraks BT bulgularına göre CO-RADS kategorileri

**Tablo 3.** Tüm hastaların demografik özellikleri ve kronik hastalıkları

**Tablo 4.** Tüm hastaların başvuru semptomları

**Tablo 5:** Tüm hastaların biyokimyasal ve hematolojik özellikleri

**Tablo 6.** Tüm hastaların klinik seyirleri

**Tablo 7.** Cinsiyet ve kronik hastalıklarda, hayatta kalan ve ölenlere göre farklılıklar

**Tablo 8.** Semptomlarda hayatta kalan ve ölenlere göre farklılıklar

**Tablo 9.** Hastaların klinik seyrinde hayatta kalan ve ölenlere göre farklılıklar

**Tablo 10.** Yaş, klinik, biyokimyasal ve hematolojik özelliklerde hayatta kalan ve ölenlere göre farklılıklar

**Tablo 11.** Hastaların Mortalite Durumu, Yoğun Bakım Ünitesine Gidiş, İnvaziv Mekanik Ventilasyon Alması, Yatış Süresi ve FiO<sub>2</sub> Gereksinimleri ile Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

**Tablo 12.** Parametrelerin Hasta Mortalitesi Üzerine Etkilerinin Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi

**Tablo 13.** Parametrelerin Hastaların Yoğun Bakıma Gidiş Oranları Üzerine Etkilerinin Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi

**Tablo 14.** Parametrelerin Hastaların İnvaziv Mekanik Ventilasyon Alma Durumları Üzerine Etkilerinin Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi

**Tablo 15.** Parametrelerin Hastaların Yatış Süreleri Üzerindeki Etkilerinin Çoklu Regresyon Analizi ile İncelenmesi

**Tablo 16.** Parametrelerin Hastaların FiO<sub>2</sub> Gereksinimleri Üzerindeki Etkilerinin Çoklu Regresyon Analizi ile İncelenmesi

**Tablo 17.** Parametreler ve Mortalite Tahmini ile İlgili ROC Analizi Sonuçları

**Tablo 18.** Parametreler ile Yoğun Bakıma Yatışın Tahmin Edilmesi ile İlgili ROC Analizi Sonuçları

**Tablo 19.** Parametreler ile İnvaziv Mekanik Ventilasyon Alma Durumlarının Tahmin Edilmesi ile İlgili ROC Analizi Sonuçları

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1.** Koronavirüsün şematik yapısı

**Şekil 2.** SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastanın posteroanterior akciğer grafisi

**Şekil 3.** SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş iki farklı hastanın toraks BT kesitleri

**Şekil 4.** Parametreler ile Mortalite Tahmininin ROC eğrisi

**Şekil 5.** Parametreler ile Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Tahmininin ROC eğrisi

**Şekil 6.** Parametreler ile İnvaziv Mekanik Ventilasyon Alma Tahmininin ROC eğrisi



## KISALTMALAR

2019-NcoV: Novel Coronavirus

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE-2: Anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (Angiotensin converting enzyme)

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

AUC: Eğri altında kalan alan (Area Under the Curve)

BAL: Bronkoalveoler lavaj

BT: Bilgisayarlı tomografi

CAO: CRP/Albümin oranı

CoV: Koronavirüsler

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı-2019

CRP: C-reaktif protein

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

DM: Diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DVT: Derin ven trombozu

EAH: Eğitim ve Araştırma Hastanesi

FiO<sub>2</sub>: İnspire edilen oksijen fraksiyonu

HT: Hipertansiyon

IL: İnterlökin

İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

İKH: İskemik kalp hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

MERS-CoV: Ortadoğu Solunum Sendromu

NETs: Nötrofil hücre dışı tuzakları (neutrophil extracellular traps)

NİMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon

NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı

R<sub>0</sub>: Hastalık bulaştırma katsayısı (basic reproduction number)

RNA: Ribonüklenik asit

ROC: Alıcı işletim karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)

rRT-PCR: Gerçek zamanlı ters polimeraz zincir reaksiyonu (real time reverse-polymerase chain reaction)

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Sendromu

SpO<sub>2</sub>: Oksijen satürasyonu

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

α-CoV: Alfakoronavirüs

β-CoV: Betakoronavirüs

γ-CoV: Gammakoronavirüs

δ-CoV: Deltakoronavirüs

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19, SARS-CoV-2 virüsünün yol açtığı ölümcül enfeksiyöz hastalıktır. Hastalık, vakaların büyük bir kısmında hafif semptomlar ile seyretmekte iken; bir kısmında hipoksiye bağlı akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği ile ölümle sonuçlanan tablolar oluşturabilmektedir (1,2).

Elimizdeki biyokimyasal parametreler sürecin gidişini tahmin ederek klinikte erken yaklaşımı sağlamakla birlikte, olguların sağkalım süresini öngörmede katkı sağlayacaktır. Özellikle interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin artışı, sitokin fırtınası habercisi olarak önem kazanmaktadır. IL-6 yüksekliği ile mortalite ilişkisini ortaya koyan birçok çalışma bulunmaktadır (3,4). Bunun yanında akut faz reaktanlarında artış, lenfopeni, nötrofili kritik hastalık ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda birincil olarak IL-6 düzeylerinin klinik prognoz ve mortalite öngörüsü ile ilişkisini belirlemeyi amaçlamakla birlikte ikincil olarak günlük klinik pratikte kullandığımız laboratuvar parametrelerinden en önemli prognostik parametreyi saptamayı hedefledik. Bu sebeple, hastanemizde COVID-19 pnömonisi ile hospitalize edilen olguların demografik ve klinik özellikleri yanında; ilk yatış sırasında bakılan IL-6, CRP, prokalsitonin, D-Dimer, albümin, ferritin, fibrinojen düzeyleri ve lenfosit, nötrofil, platelet sayısı değerlendirilerek, bu parametrelerin klinik gidiş, oksijen ihtiyacı, İMV durumu, YBÜ'ne yatış veya ölüm durumu ile ilişkilerini belirlemeyi amaçladık.

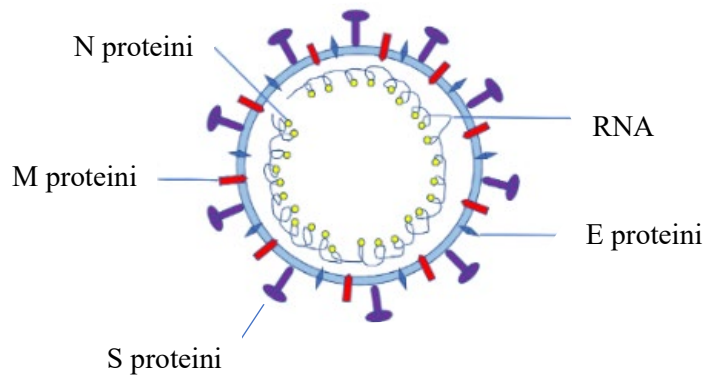
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 ETKEN

Koronavirüsler (CoV); Nidoviraler takımı, Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesi içinde yer alan; ribonüklenik asit (RNA) virüslerinin içerisinde en büyük genomlardan birine sahip pozitif polariteli, kapsüllü bir virüstür (5). Orthocoronavirinae alt ailesi; genetik dizilimine göre, Alfakoronavirüs ( $\alpha$ -CoV), Betakoronavirüs ( $\beta$ -CoV), Gammakoronavirüs ( $\gamma$ -CoV) ve Deltakoronavirüs ( $\delta$ -CoV) olarak 4 ana gruba ayrılmıştır. İnsan, yarasa, sığır, köpek, kuş ve diğer pek çok hayvanı enfekte etmesinin yanı sıra; bunlardan yalnızca  $\alpha$ -CoV ve  $\beta$ -CoV cinsinin insanları enfekte ettiği bilinmektedir.

1970'li yıllardan beri bilinen koronavirüsler;  $\beta$ -CoV grubunda yer alan ve 21.yüzyılda çıkan SARS-CoV (Şiddetli Akut Solunum Sendromu), MERS-CoV (Ortadoğu Solunum Sendromu) ve SARS-Cov-2 salgınlarından sorumlu olması ve binlerce kişinin ölümüne sebep olmasıyla günümüzde önemli bir yere sahiptir (6,7).

Koronavirüsün; diken (Spike; S) proteini, membran (M) proteini, zarf (Envelope; E) proteini ve nükleokapsid (N) proteini olmak üzere 4 yapısal proteini bulunmaktadır (8). Bu 4 yapısal protein, vireminin oluşumunda önemli rol oynar. (Şekil 1)



Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı (122)

- **S proteini:** Zarf kısmında bulunan S proteini, taca benzemesi ile virüse taçlı virüs anlamına gelen koronavirüs adını vermiştir. Sars-CoV-2 virüsü hastalık oluştururken; konakçı hücrenin anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2; anjiotensin converting enzyme-2) reseptörüne S proteini vasıtasıyla tutunur.
- **M proteini:** Membran stabilizasyonunda önemli rol oynar.
- **E proteini:** Virüsün birleşmesinde etkilidir.
- **N proteini:** Helikal nükleokapsidin yapısında bulunur ve virüsün RNA'sını koruyan bileşendir.

## 2.2. TARİHÇE

Çin'in Hubei eyaleti Wuhan kentinde 2019 aralık ayından beri artan pnömoni vakaları bildirildi. Anamnezlerinde dikkat çeken unsur, Huanan Deniz Marketinde çalışan veya tüketici olarak bulunmaları idi (2). 3 Ocak 2020'de, Çin Hastalık ve Kontrol Önleme Merkezi, bronkoalveoler lavajdan (BAL) elde ettikleri örneklerde virüsün genomunu izole ederek; SARS-CoV ile benzerliği bulmuş ve virüsü Novel Coronavirus (2019-NCoV) olarak isimlendirmiştir (9). Daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığı, Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak isimlendirmiş ve 11 Ocak 2020'de salgının global olarak tehdit unsuru oluşturduğunu açıklamıştır (Tablo 1). Vakaların hız kesmeden devam etmesi üzerine 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından resmi olarak pandemi ilan edilmiştir (10). Ülkemizde ise ilk vaka 11 Mart 2020'de İstanbul'da ortaya çıkmıştır (11).

| Tür          | Middle East Respiratory<br>Syndrome-Related Coronavirus | Severe Acute Respiratory<br>Syndrome-Related Coronavirus |                                        |
|--------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Virüs<br>Adı | MERS-CoV                                                | SARS-CoV                                                 | SARS-CoV-2                             |
| Hastalık     | Middle East Respiratory<br>Syndrome (MERS)              | Severe Acute<br>Respiratory Syndrome<br>(SARS)           | Coronavirus Disease 2019<br>(COVID-19) |
| Yıl          | 2012                                                    | 2003                                                     | 2019                                   |

**Tablo 1.** Koronavirüs ailesinin yol açtığı salgınlara göre isimlendirilmesi, sebep olduğu hastalıklar ve yılları (5)

### 2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Ocak 2023 itibariyle DSÖ tarafından toplamda altı yüz milyonun üzerinde COVID-19 vakası bildirilmiştir. Hayatını kaybeden vakaların sayısı da altı milyonu aşmıştır. Ülkemizde ise toplamda on yedi milyondan fazla doğrulanmış vaka görülmüş ve ölüm sayısı yüz bini bulmuştur. (10)

COVID-19, öncelikli olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bulaş şekli insandan insana göz, ağız, burun gibi mukozal yüzeylerle direk temas olabileceği gibi; kontamine yüzeyler ile indirekt temas şeklinde de olabilir (12). Öksürük veya hapşırık sonrası oluşan ve 5 µm'den küçük aerosollerin 6 saate kadar havada asılı kaldığı bilinmektedir (13). Ancak virüsün dış ortama çok dayanıklı bir virüs olmaması sebebi ile ortamın sıcaklığı, basıncı, nem oranı veya kontamine yüzeyin cinsi gibi dış faktörler bulaştırıcılığı etkilemektedir. Anneden bebeğe vertikal ya da emzirme yoluyla bulaştırıcılık gösterilememiştir (14).

COVID-19 virüsü ile maruziyet sonrası semptomların ortalama 4-5 gün içinde meydana çıktığı görülmüştür (15). Çin merkezli yapılan bir araştırmada, 60 yaşından büyük ve daha hafif hastalık geçiren bireylerde kuluçka süresinin uzadığı ortaya çıkmıştır (16).

Hastalık bulaştırma katsayısı (basic reproduction number:  $R_0$ ): Etken ile enfekte olmuş vakanın, bulaştırıcı olduğu dönem boyunca kaç farklı kişiyi enfekte edebileceğini gösteren katsayıdır. Yapılan bir meta-analizde, COVID-19 için  $R_0$  değerinin 2.66 olduğu görülmüştür (17).

### 2.4. RİSK FAKTÖRLERİ

COVID-19 enfeksiyonu, asemptomatik olabilir veya ARDS sonucu ölümle sonuçlanan daha ciddi bir hastalık tablosu oluşturabilir. Bunu belirleyen yaş, cinsiyet ve komorbid hastalıklar gibi birçok faktör bulunmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastane yatışı olan 540.667 sayıda hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada; hipertansiyon (HT), obezite, diyabetes mellitus (DM) ve kronik karaciğer hastalığı gibi komorbiditeleri olan COVID-19 hastalarında ölüm oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte anksiyete ve korku

bozukluğu gibi davranışsal patoloji gösteren hastalarda da ölüm oranının bu çalışmada yüksek saptanması ilginçtir (18).

Çin merkezli başka bir araştırmada ise DM, HT, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), malignite varlığı ve sigara içiciliğinin hastalığın prognozunu kötü anlamda etkilediğini ortaya konmuştur. Komorbidite sayısı arttıkça, hastalığın seyri de kötüleşmektedir (19). Bunun yanında 65 yaş üstü olan veya erkek olan hastalarda hem hastane yatışlarının hem de yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacının arttığı görülmüştür (20).

COVID-19'lu gebe hastalarda, normal popülasyona göre daha sık oksijen desteği ve YBÜ ihtiyacı doğduğu bildirilmiştir (21,22).

## **2.5. SEMPTOMLAR**

COVID-19'da klinik çok değişken olabilmektedir. Hastalık, asemptomatik ya da üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ile prezante olabileceği gibi; ARDS, sepsis veya ölüme kadar varan çok çeşitli klinik tablolar oluşturabilir. Virüsün ACE-2 reseptörlerini kullanarak enfeksiyon oluşturduğu göz önünde bulundurulduğunda, asemptomatik hastalarda düşük ACE-2 düzeylerinin sorumlu olabileceği varsayımında bulunulmuştur (23). Buitrago-Garcia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada laboratuvarında COVID-19 tanısı konulmuş hastaların %20'sinin asemptomatik olgular olduğu bildirilmiştir (24). Ancak aşı teknolojilerinin gelişmesi ve aşılama oranının artması ile bu oranın değişiklik göstermesi beklenebilir.

Erken dönemde yapılan bir çalışmada, COVID-19'da en sık görülen semptomların; ateş, öksürük ve yorgunluk olduğu saptanmıştır (2). Geniş bir hasta popülasyonunda yapılan, 61.742 olgunun dahil edildiği bir meta-analizde ise semptomlar ve görülme yüzdeleri aşağıda belirtildiği gibidir (25).

- Ateş (%87)
- Öksürük (%68)
- Yorgunluk (%39)
- Balgamda artış (%31)
- Miyalji (%24)
- Dispne (%24)

- Boğaz ağrısı (%14)
- Baş ağrısı (%14)
- Diyare (%8)
- Rinore (%7)
- Bulantı-kusma (%6,5)

DSÖ, COVID-19'u klinik duruma göre üçe ayırmıştır (10):

- Kritik hastalık: ARDS, sepsis, septik şokta olan veya vazopressör ve mekanik ventilasyon gibi yaşamsal tedavilere ihtiyaç duyan hasta grubudur.
- Şiddetli hastalık: Aşağıdakilerden herhangi bir duruma sahip olan hasta grubudur.
  - Oda havasında oksijen saturasyonunun yüzde 90'ın altında olması
  - Ciddi pnömoni varlığı
  - Ciddi solunum sıkıntısı bulgularının varlığı (Yetişkin hastalarda yardımcı solunum kası kullanımı, dakika solunum sayısının 30'un üzerinde olması, konuşma güçlüğü; çocuk hastalarda interkostal çekilmeler, santral siyanoz, emmede zorluk, letarji, konvülsiyonlar olması)
- Şiddetli olmayan hastalık: Kritik veya şiddetli hastalıktaki durumlardan hiçbirinin olmadığı hastalık grubudur.

Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı ise hastaları; komplike olmamış, hafif-orta seyirli pnömonili ve ağır pnömonili hasta şeklinde ayırmıştır (26). Hastalığın şiddetini belirlemek, hastanın tedavisinde ve prognozunda önemli yer kaplamaktadır.

## **2.6. COVID-19 HASTALARINDA KLİNİK TABLOLAR**

### **2.6.1. Pulmoner**

COVID-19 enfeksiyonu solunum yollarında kendini üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni veya ARDS şeklinde gösterebilir. Enfeksiyonun akciğerlerde yarattığı hasarın ana mekanizmasında tip 2 pnömositler üzerindeki ACE-2 reseptörleri sorumlu görülmektedir (27). Tip 2 pnömonistler, alveollerde bulunan ve sürfaktan

salgılanmasından sorumludur. SARS-CoV-2, tip 2 pnömositlerde bulunan ACE-2 reseptörlerini kullanarak hücreye girer. Hücrelerin hasar görmesi sonucu reaktif alveoler epitelyal hiperplazi gerçekleşir, hasarlı bölgede sitokin ve kemokin salınımı oluşur (27,28). Tüm bunların sonucunda akciğerlerde interstisyel kalınlaşma, solunum yetmezliği ve ARDS tablosuna gidiş gerçekleşir.

Hastanede yatan COVID-19 hastalarını ele alan çeşitli çalışmalarda; hastaların %27,8'inin oksijen desteği aldığı, %12,2'sinde ise MV gerektiği saptanmıştır (29). Bir başka çalışmada ise, hastalarda %17,5 oranında ARDS geliştiği bildirilmiştir (25). Yaşa ve komorbiditelere bağlı olarak bu oranlar artmaktadır. İlk semptom ile ARDS gelişmesi arasındaki ortalama süre 8 gün olarak saptanmıştır (30).

### **2.6.2. Tromboembolik**

Endotelial hücreler, vücudumuzda yüksek miktarda ACE-2 reseptörü bulundurması sebebiyle, SARS-CoV-2'nin diğer hedef hücrelerinden biridir. Vasküler endotelial hücreler koagülasyon sisteminin önemli bir parçasıdır. Bu hücrelerin hasarlanması sonucu; COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizme (VTE) yol açarak, pulmoner embolizm ve derin ven trombozu (DVT) riskinin arttığı görülmüştür (31,32). Yapılan bir çalışmada; COVID-19 hastalarının %16,5'inde pulmoner embolizm, %14,8'inde ise DVT görülmüştür. YBÜ'de yatan hastalarda bu oran daha da artmaktadır (33). Prognoz üzerinde önemli etkisi olması nedeniyle uygun tromboz profilaksisi hayati önem taşımaktadır.

Endotelial hasarın artmasıyla birlikte fibrin yıkım ürünleri ortaya çıkar ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu oluşur. SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki DİK; artmış fibrinoliz, 20 µg/ml üzerinde D-Dimer ve 100 mg/dl üzerinde fibrinojen değerleri ile sepsisteki DİK'ten oldukça farklıdır (34).

### **2.6.3. Kardiyovasküler**

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu oluşan hipoksi, miyokard dokusu ve damar endoteline zarar vermektedir. Böylece hastalarda kardiyovasküler patolojiler ortaya çıkmaktadır. Çalışmalarda bunların başında aritmiler, HT, miyokardit, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati geldiği saptanmıştır (35).

#### **2.6.4. Nörolojik**

COVID-19 hastalığı beyin dokusunda sitokin salınımı sonucu ve mikrotrombozlar oluşturarak nörolojik hasara sebep olur. Aynı zamanda hipoksi nedeniyle serebrovasküler iskemi oluşturarak serebral vazodilatasyon ve interstisyel ödem gerçekleşir. SARS-CoV-2'nin neden olduğu nörolojik patolojilerin; akut iskemik inme, intrakraniyal hemoraji, ensefalit, nöbet, tat kaybı ve insomnia olduğu görülmüştür (36). Hastalığın şiddeti arttıkça, başta akut serebrovasküler olay olmak üzere, nörolojik hadise görülme oranı artmıştır (37).

#### **2.6.5. Sitokin fırtınası**

Sitokinler, bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonucu üretilen, moleküler ağırlıkları düşük, haberci proteinlerdir. Enflamatuvar olaylar ile salınırlar ve depo edilmezler. Otokrin, parakrin ve endokrin şekilde etki edebilirler (38). Ancak kontrolsüz ve fazlaca salınımı hiperenflamasyon tablosu oluşturarak sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyon sendromuna sebebiyet verir.

Bağışıklık sistemi, SARS-CoV-2 virüsünü, RNA gibi patojene özgü moleküler paternler (PAMPs; pathogen-associated molecular patterns) aracılığı ile tanır. Tip 1 interferon aracılığı ile IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-  $\alpha$ ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı indüklenir. Bu sitokinlerin üretimleri, otoamplifikasyon sayesinde birbirleri tarafından kontrol edilir. Böylece patojene karşı kazanılmış immünite cevabı verilmiş olur. Lenfositler bu yanıtta anahtar rol oynayan hücrelerdir. CD4+ T hücreleri regülasyon görevini üstlenerek; B lenfositlerin virüse özgü immünoglobulin salgılanmasını aktive eder ve CD8+ T hücre salınımını düzenler. CD8+ T hücreleri ise sitolitik aktivite göstererek sitokin salgılanmasında etkilidir. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kritik COVID-19 hastalarında CD4+ ve CD8+ T hücre düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (1).

Viral yük fazlalığında, bu sitokin ve kemokinler fazlaca salgılanarak etkilenen bölge dışında sistemik yanıt da oluşturmaya başlarlar. İmmünopatojenik hasar oluşur. T hücre cevabının bozulması ile hücreler apoptoza giderek lenfopeni gelişmesine sebep olur. Ateş, sitopeni, ferritinemi, D-dimer ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği,

karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile karakterize sitokin fırtınası gerçekleşir. Bu periyodu fark etmek, etkili tedaviyi doğru zamanda başlamak adına klinisyenler için oldukça önemlidir (39–42).

## 2.7. LABORATUAR ÖZELLİKLERİ

COVID-19 tanılı hastalarda öne çıkan laboratuvar özellikleri; lökopeni, lenfopeni, nötrofili, artmış aminotransferaz ve laktat dehidrojenaz düzeyleri, kreatin kinaz ve akut faz reaktanlarındaki (CRP, ferritin, fibrinojen vb) gibi parametrelerdeki artıştır (2,30,43). Bu parametrelerin takibi, klinisyenler için prognoz ve mortalite açısından anahtar rol oynamaktadır.

IL-6, humoral bağışıklık sistemi tarafından indüklenen, pleitrofik bir pro-inflamatuar sitokindir. İnflamatuar yanıt ve otoimmünite ile ilişkilidir. Monositlerin makrofajlara dönüşümünü, B lenfosit transformasyonunu sağlayarak antijen bağımlı yanıt geliştirilmesini sağlar (3). İnflamasyonun majör göstergelerinden biri olduğu için malignite hastalarında düzeyleri yüksektir (44). Sitokin fırtınasında, SARS-CoV-2 ile enfekte olan makrofajların yukarı doğru regülasyon ile IL-6 düzeyini arttırdığı; bu durumun da başta CD4+ T lenfositler olmak üzere, lenfosit apoptozunu indüklediği görülmüştür (45–47). Birçok yolağı aktive etmesi nedeniyle IL-6, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda hayati önem taşır. Yüksek IL-6 düzeylerinin solunum yetmezliği ve ARDS riski ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (4,48,49).

CRP, spesifik olmayan bir pozitif akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon, inflamasyon ve doku hasarında karaciğerden sentezlenmesi tetiklenir. COVID-19’da CRP artışı, kötü prognoz göstergelerinden biridir (50). Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CRP değeri 41,8 mg/L’den yüksek olan hastaların şiddetli hastalık geliştirme ihtimali daha yüksek bulunmuştur (51). Normalin üst sınırında CRP değerine sahip olmak VTE, akut karaciğer hasarı ve mortalite riskini de attırmaktadır (52).

Nötrofiller, lökositlerin büyük bir çoğunluğunu oluştururlar. Patojeni fagosite ederek inflamatuvar yanıtta rol oynarlar. Bu mekanizmaların dışında nötrofil hücre dışı tuzakları (NETs; neutrophil extracellular traps) oluşturarak patojeni fiziksel olarak sınırlar (53). NETozis daha çok antibakteriyel ve antifungal reaksiyonlarda rol alsa da SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da önemli bir role sahip olduğu ortaya çıkmıştır (54).

ARDS ve solunum yetmezliğinde NETozisin arttığı ve nötrofil sayısının yüksek olmasının kritik hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2,55).

Lenfositler, edinsel immünitede kritik rol oynamaktadır. B lenfosit, T lenfosit ve natural killer (NK) hücrelerini kapsarlar. COVID-19'da en belirgin laboratuvar parametlerinden biri lenfopenidir ve kötü prognoz göstergesidir. İnflamatuar sitokinlerin lenfopeniye yol açtığı düşünülmektedir (56,57).

Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), erişilebilir ve ucuz olması sebebiyle COVID-19'da kullanılan bir başka parametredir. Bu oranın artması, sitokin salınımına bağlı inflamasyonun arttığını göstermektedir. Ancak malignite, gebelik ve kardiovasküler hastalıklarda da artabileceği unutulmamalıdır. Artmış NLO'nın kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (58,59).

Plateletler, megakaryositlerin farklılaşması ile kemik iliğinde oluşurlar. Koagülasyon, inflamatuvar yanıt, damar bütünlüğünü sağlama gibi birçok görevi bulunmaktadır. SARS-CoV-2'nin kemik iliğinde hematopoezi baskılayarak veya bağışıklık sistemin platelet yıkımını indükleyerek trombositopeniye rol açtığı düşünülmektedir (60). Trombositopeninin DİK'e doğru bir gidiş olduğu unutulmamalıdır. COVID-19'da trombositopeni kötü prognoz göstergelerinden biridir (2,50,61).

Prokalsitonin, kalsitoninin öncülü bir hormon olup, tiroit bezinden salgılanır. Normalde düzeyi tespit edilemeyecek kadar düşüktür ancak enfeksiyon durumlarında yükselir. Bakteriyel yükün güvenilir göstergelerindendir, sepsiste bakteriyel/viral enfeksiyon ayrımı yapmakta yararlıdır. Viral enfeksiyonu olan bir hastada yüksek olması bakteriyel süperenfeksiyon göstergesidir. Yüksek prokalsitonin düzeyleri, COVID-19'da şiddetli hastalık gelişme ve mortalite riski ile ilişkilidir.

Fibrinojen, karaciğerden sentezlenen ve koagülasyon sisteminin ana bileşenlerinden olan bir glikoproteindir. Vasküler endotelyal hasar, koagülasyon kaskatını tetikler. Arterial, venöz ve mikrotrombüsler oluşmasına neden olur (62).

D-dimer, COVID-19 ilişkili koagülopati izleminde önemli bir parametredir. Fibrinojenin parçalanması sonucu fibrin monomerleri ortaya çıkar. D-dimer, önemli fibrin yıkım ürünlerinden biridir. COVID-19 ile ilgili çalışmalar, 1000 ng/ml üzerinde

D-dimer değerinin, artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (2,50,63,64).

Ferritin, demir depolarını gösteren, büyük ağırlıklı bir proteindir. Ferritin bir pozitif akut faz reaktanıdır. Kronik inflamatuvar olaylar ve akut enfeksiyon durumlarında belirteç olarak kullanılır. Hiperferritinemi inflamasyonun arttığını gösterir ve sitokin fırtınası habercisidir. Kritik COVID-19 hastalarında mortalite tahmini için takibi önemlidir (64–66).

Albümin, plazma onkotik basıncında önemli rol oynayan, karaciğerden sentezlenen intravasküler bir proteindir. Oksijen radikallerini bağlamanın yanında transportasyondan da sorumludur (67). Malnütrisyon, karaciğer hasarı ve enfeksiyon durumlarında düzeyi azalır. Şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonunda albümin düzeylerinde azalma görölmüştür (50,64,68).

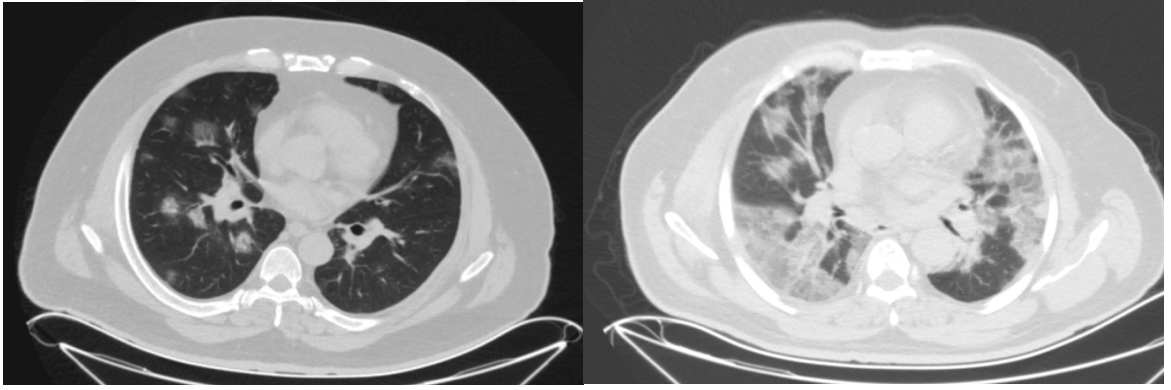
## 2.8. GÖRÜNTÜLEME

Doğrulanmış veya şüpheli COVID-19 enfeksiyonu olan bir hastada, ilk yapılacak görüntüleme yöntemi akciğer grafisidir. Düşük radyasyon salınımı ve hasta başı çekim olanağı olması nedeniyle klinisyenler için önemli bir görüntüleme yöntemidir. Hastaların %69’unda akciğer grafisinde patolojik bulgular saptanmıştır (69). En sık periferik ve alt zon dağılımının ön planda olduğu konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri saptanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastanın posteroanterior akciğer grafisi

Bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları hastalığın şiddeti ve altta yatan hastalıklara göre değişiklik gösterebilir. Beklenen klasik bulgular; bilateral, multifokal ve periferik yerleşimli buzlu cam opasiteleridir (Şekil 3). Hastalığın ileri dönemlerinde kaldırım taşı manzarası, organize pnömoni paterni, traksiyon bronşektazileri ve lineer opasiteler görülebilir. Ancak bu bulguların diğer viral pnömonilerde de olabileceği unutulmamalıdır. Lenfadenopati, kavite oluşumu, parankimal nodüller ve plevral efüzyon beklenen bulgular değildir (70,71). Çin’de yapılan gerçek zamanlı ters polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR; real time reverse-polymerase chain reaction) pozitif 1014 olgunun verilerinin incelendiği retrospektif bir çalışmada; rRT-PCR’a göre BT bulgularının hastalığın tanısını koymadaki duyarlılığının %97, özgüllüğünün %25 olduğu görülmüştür (72).



**Şekil 3.** SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş iki farklı hastanın toraks BT kesitleri

COVID-19 pnömonisindeki BT bulgularını standardize etmek adına Hollanda Radyoloji Derneği, COVID-19 Raporlama ve Veri Sistemi (CO-RADS) sınıflandırmasını oluşturmuşlardır. Hastaların BT bulguları 0 ile 6 arasında değerlendirilir (Tablo 2) (73).

| CO-RADS kategorisi | BT bulguları                                             |
|--------------------|----------------------------------------------------------|
| 0                  | Çekim teknik olarak değerlendirmek için yetersiz         |
| 1                  | Normal ya da enfekte olmamış                             |
| 2                  | Başka enfeksiyonlar için tipik ancak COVID-19 için değil |
| 3                  | COVID-19 ve diğer hastalıklar ile uyumlu                 |
| 4                  | COVID-19 açısından şüpheli                               |
| 5                  | COVID-19 için tipik                                      |
| 6                  | SARS CoV-2 RT-PCR pozitif                                |

**Tablo 2.** COVID-19’da toraks BT bulgularına göre CO-RADS kategorileri (73)

## 2.9. TANI

COVID-19 semptomları olan bir bireyde hastalığın doğrulanması, erken tedavi ile olası komplikasyonları önüne geçmek ve salgının kontrol altına alınabilmesi için önemli rol teşkil eder. SARS CoV-2 enfeksiyonu için kabul edilen altın standart tanı yöntemi rRT-PCR gibi nükleik asit amplifikasyon testleridir (NAAT) (74). Solunum yolları virüslerinde kombine orofarengeal ve nazofarengeal sürüntü önerilmektedir (75). Yanlış uygulama ile örnek alma, hasta uyumsuzluğu, numenin hatalı transferi veya işlenmesi yanlış negatiflik oranını arttırmaktadır. Bu yüzden kombine orofarengeal ve nazofarengeal sürüntü sonucu negatif gelse de yüksek klinik şüphe olması halinde balgam, BAL sıvısı veya endotrakeal aspirat örneğinden rRT-PCR çalışılması önerilmektedir (74,76). Rektal sürüntü, idrar ve plazma örneklerinin duyarlılığının düşük bulunması nedeniyle rutinde kullanımı sınırlıdır (77).

SARS-CoV-2’ye yönelik oluşan immüniteyi tespit etmek için; IgM, IgG ve IgA gibi antikorların bakıldığı serolojik testler kullanılır. İlk immünolojik cevabı gösteren IgM, 1 hafta sonrasında oluşur. Bu yüzden serolojik testler akut enfeksiyon tespitinde kullanılmamalıdır (77). Yapılan bir çalışmada IgG-IgM kombine antikor testlerinin COVID-19 immünitesini göstermede duyarlılığının %88,66, özgüllüğünün %90,66 olduğu bulunmuştur (78). Ancak immün cevap oluşumu hastanın yaşı, komorbiditeleri, viral yüke bağlı olduğu için antikor testleri, RT-PCR alternatifi olarak değerlendirilmemelidir. Kolay ve hızlı olması nedeniyle asemptomatik hastaları tespit etmede ve salgının şiddetini belirlemede kullanılır (74,79).

## **2.10. TEDAVİ**

Günümüzde SARS-Cov-2'ye spesifik tedavi için çalışmalar devam etmektedir. Dünya çapındaki konsensüse göre asemptomatik hastalarda tedavisiz izlem önerilmektedir. Semptomatik hastalarda ise immünomodülatörler, antiviral tedaviler, immün plazma kullanımı öne çıkmaktadır. Bunların yanında oksijen desteği, tromboz profilaksisi, vitamin desteği gibi destek tedavileri önerilmektedir (26,80).

### **2.10.1. İmmünomodülatör Ajanlar**

COVID-19'da mortaliteye sebep olan majör olayın sitokin fırtınası olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle tedavide bir IL-6 reseptör blokajı yapan tosilizumab kullanılmaktadır. Akut faz reaktanlarında artış olan ve kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda tosilizumab önerilmektedir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ise CRP düzeyleri takip edilmelidir.

Sitokin fırtınasında kullanılan bir başka ajan ise IL-1 reseptör antagonisti olan anakinradır. Anakinra, romatoid artrit ve başka otoinflamatuvar tedavilerde kullanılan bir biyolojik ajandır. COVID-19'daki etkisi, diğer ajanlara göre tartışmalıdır (81).

### **2.10.2. Antiviraller**

Bir nükleotid analogu olan remdesivir, hücre içine giren virüsün replikasyonunu engellemektedir. Ülkemizde ruhsatlandırılmayan remdesivirin, yalnızca yatan hastalarda kullanımı bulunmaktadır. DSÖ'nün yaptığı araştırmaya göre ilacın COVID-19 prognozunda anlamlı etkisi bulunmamaktadır (82).

Molnupiravir, bir nükleozit analogu olup, virüsün çoğalmasını engelleyerek antiviral etki gösterir. T.C. dahil birçok ülkenin tedavi kılavuzlarında yer almaktadır. (26,83) Yakın zamanda yayınlanan ve 25.000 hasta ile yapılan çalışmada; molnupiravirin hastaneye yatış veya ölüm riskine etkisi olmadığı, ancak iyileşme süresini kısalttığı bildirilmiştir (84).

Bir RNA polimeraz inhibitörü olan favipiravir, ülkemizde de salgının erken dönemlerinden beri aktif olarak tedavi algoritmasında yer almakta idi. Ancak yapılan çalışmalarda favipiravirin mortalite üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görülmüş ve Aralık 2021 itibari ile rehberimizden çıkarılmıştır (26,85,86).

Lopinavir bir proteaz inhibitörü olup, yarım ömrünü uzatmak amacıyla ritonavir ile kombine edilerek bir preparat geliştirilmiştir. Bir dönem Lopinavir/ritonavir kombinasyonu COVID-19 hastalığında önerilmiştir. Ancak günümüz bilgilerinde hastalığa olan etkisi sınırlı olduğu görülmüştür (87,88).

### **2.10.3. Kortikosteroidler**

Sağlık otoriteleri, hiperinflamatuvar dönemde günde 6 mg deksametazon veya aynı değerde kortikosteroid kullanımını önermektedir. Yan etkiler nedeniyle tedavinin 10 günü aşmaması önerilir. Çalışmalar, kortikosteroid kullanımının solunum yetmezliği, ARDS ve ölüm riskini anlamlı derecede azalttığını göstermektedir (89,90).

### **2.10.4. Konvelesan Plazma**

SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarında kullanılan konvelesan(immün) plazma tedavisi, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da gündeme gelmiştir. Plazmada verilen nötralizan antikorlar, hastada immün yanıt oluşturmaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından Mart 2020 tarihinde COVID-19 salgınında konvelesan plazma için acil kullanım izni verildi. Buna karşın, yapılan çalışmalarda tedavinin prognoz üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı ortaya çıkmıştır (91,92).

### **2.10.5. Kolşisin**

Kolşisin, mikrotübül polarizasyonunu inhibe etmesi, mitoz bölünmeyi engellemesi ve nötrofil kemotaksisini inhibe etmesi ile uzun yıllardır kullanılan anti-enflamatuvar bir ilaçtır. Etki mekanizması nedeniyle COVID-19 enfeksiyonunda tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. RECOVERY çalışmasına göre kolşisin kullanımının invaziv mekanik ventilasyon (İMV) veya mortalite riskini azaltmada herhangi bir katkısı olmadığı görülmüştür (93).

### **2.10.6. Azitromisin**

Azitromisin bir antibakteriyel ilaç olmasına karşın, yapılan in-vitro deneylerde SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, hastane yatışlarında etkisi olmaması ve antibiyotik direnci gelişmesine katkı sağlaması nedeni ile COVID-19'da kullanımı önerilmemektedir (94,95).

#### **2.10.7. Klorokin/Hidroksiklorokin**

Klorokin/hidroksiklorokin esas olarak bir antimalaryal ilaç olup, kolajen doku hastalıklarında anti-enflamatuvar olarak da kullanılmaktadır. İmmünomodölatör etkisi nedeniyle T hücrelerinden sitokin salgılanmasını engellemektedir. Bu özelliği ile pandeminin ilk zamanlarında tedavi algoritmalarında yerini almıştır. Yapılan çalışmalarda 28 günlük sağıkalımda etkisinin olmadığı görölmüş ve kılavuzlardan kaldırılmıştır (96).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2 Haziran 2020 ile 10 Mayıs 2021 tarihleri arasında randomize olarak seçilen 18-85 yaş aralığında 202 hasta dahil edilmiştir. Gözlemsel ve kesitsel olarak planlanan çalışmamız retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Maddi finans desteği olmayan çalışmamız, hastanemiz yerel etik kurulunca onaylanmıştır. (Karar no: 2021-149, Tarih: 09/09/ 2021).

#### 3.1. HASTA POPÜLASYONU

Tek merkezli çalışmamızda yukarıda belirtilen tarihlerde Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (EAH) COVID-19 pnömonisi tanısı ile göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi bölümlerinin pandemi servisi ve 3. basamak YBÜ'de yatan hasta verileri ele alınmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- Hastanede yatışı gerektiren
- Toraks BT'de pnömoni bulgusu olan
- Yatışından 10 gün öncesine kadar veya yatış anında SARS CoV-2 RT-PCR testi pozitif olan
- 18 ile 85 yaş arasında olan
- Dosyasında eksik verisi olmayan hastalar

Dahil edilmeme kriterleri:

- SARS CoV-2 RT-PCR negatif olan
- 18 yaşından küçük ve 85 yaşından büyük olan
- Komorbidite olarak malignitesi olan
- Tanı esnasında gebe olan
- Kronik inflamatuvar hastalıkları nedeniyle IL-6 inhibitörü kullanan
- Dosyasında eksik verisi olan hastalar

#### 3.2. ÇALIŞMA VERİLERİ

Uygun koşulları sağlayan hastaların verileri Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH Hastane Yönetim Bilgi Sistemi üzerinden geriye dönük taranmıştır.

Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, başvuru semptomları, yatış anında oksijen desteği olmadan puls oksimetre ile bakılan oksijen saturasyon ( $SpO_2$ ) değeri ve yatışlarının ilk döneminde (3. güne kadar) alınan kanlarındaki IL-6, CRP, ferritin, fibrinojen, D-dimer, albümin, CAO gibi biyokimyasal; platelet sayısı, lenfosit sayısı ve nötrofil sayısı, NLR gibi hemogram parametreleri kaydedildi. Komorbid hastalıklar astım, KOAH, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), HT, DM, iskemik kalp hastalığı (İKH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve diğer hastalıklar şeklinde; semptomlar ise ateş, dispne, öksürük ve miyalji şeklinde sınıflandırıldı. Bununla birlikte hastaların yatışları süresince gereksinim duydukları en yüksek inspire edilen oksijen fraksiyonu ( $FiO_2$ ) hesaplandı, varsa İMV veya non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) kullanımı incelemeye alındı. Tüm hastaların yatış ve taburcu oldukları tarihler kayda alındı. Yoğun bakıma giden hastalar ve ölen hastalar tespit edilerek ölüm tarihleri kaydedildi. Yatış süresi uzunluğu, YBÜ'ne gidiş ve İMV ihtiyacı prognostik parametreler olarak belirlendi.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizleri “IBM SPSS for Windows 28.0.0.0” programı kullanılarak yapılmıştır. Betimleyici istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, ölçek değişkenleri için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ile verilmiştir. İki bağımsız grup karşılaştırması için Student's t testi kullanılmıştır. Bağımsız gruptaki oranlar ise ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. İlişkileri incelemek için Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı; 0.00-0.30 arası düşük, 0.30-0.70 arası orta ve 0.70-1.00 arası ise yüksek düzeyde bir ilişki olarak değerlendirilmiştir. Hastaların mortalitesine, yoğun bakım ünitesine gidişine, invaziv mekanik ventilasyon almasına, yatış süresine ve  $FiO_2$  gereksinimlerine etki eden faktörlerin incelenmesinde Lojistik ve Çoklu Regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Hastalarının parametrelerinden mortaliteyi, yoğun bakıma yatışı ve invaziv mekanik ventilasyon alma durumlarını öngörebilmek için de ROC Analizi (Receiver Operating Characteristic) yapılmıştır. Tüm çalışmada anlamlılık düzeyleri 0,05 ve 0,01 değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. TÜM OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza dahil edilen 202 hastanın yaş ortalaması  $59.92 \pm 12.71$  idi. Hastaların %35.6'sı (n=72) kadınken, %64.4'ü (n=130) erkekti. Hastaların %71.3'ünün (n=144) komorbiditesi vardı. Bunlar sıklıklarına göre HT (%40.1), DM (%26.2), KOAH (%11.9) ve İKH (%10.9) olarak belirlendi (Tablo 3). Hastaların hastaneye en sık başvuru semptomlarının dispne (%65.8) olduğu görüldü. Diğer başvuru semptomları tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Tüm hastaların demografik özellikleri ve kronik hastalıkları

|                           |       | Ortalama $\pm$ SS | Min-Max |
|---------------------------|-------|-------------------|---------|
| Yaş                       |       | 59.92 $\pm$ 12.71 | 20-86   |
|                           |       | n                 | %       |
| Cinsiyet                  | Kadın | 72                | 35.6    |
|                           | Erkek | 130               | 64.4    |
| Komorbidite               | Var   | 144               | 71.3    |
|                           | Yok   | 58                | 28.7    |
| Ařım                      | Var   | 15                | 7.4     |
|                           | Yok   | 187               | 92.6    |
| HT                        | Var   | 81                | 40.1    |
|                           | Yok   | 121               | 59.9    |
| İKH                       | Var   | 22                | 10.9    |
|                           | Yok   | 180               | 89.1    |
| İAH                       | Var   | 3                 | 1.5     |
|                           | Yok   | 199               | 98.5    |
| KOAH                      | Var   | 24                | 11.9    |
|                           | Yok   | 178               | 88.1    |
| DM                        | Var   | 53                | 26.2    |
|                           | Yok   | 149               | 73.8    |
| KBY                       | Var   | 4                 | 2       |
|                           | Yok   | 198               | 98      |
| KKY                       | Var   | 7                 | 3.5     |
|                           | Yok   | 195               | 96.5    |
| Diğer kronik hastalıklar | Var   | 47                | 23.3    |
|                           | Yok   | 155               | 76.7    |

SS: standart sapma, Min: minimum, Max: maksimum, HT: hipertansiyon, İKH: iskemik kalp hastalığı, İAH: interstisyel akciğer hastalığı, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DM: diyabetes mellitus, KBY: kronik böbrek yetmezliğı, KKY: konjestif kalp yetmezliğı

**Tablo 4.** Hastaların başvuru semptomları

|         | n   | %    |
|---------|-----|------|
| Ateş    | 74  | 36.6 |
| Dispne  | 133 | 65.8 |
| Öksürük | 86  | 42.6 |
| Miyalji | 17  | 8.4  |

Hastaların yatışlarının ilk döneminde alınan kanlarında; ortalama IL-6  $48.6 \pm 85.8$  pg/ml, albümin  $35.92 \pm 4.69$  g/L, CRP  $94.7 \pm 73.82$  mg/L, prokalsitonin  $0.36 \pm 1.6$  ng/ml, D-dimer  $3.59 \pm 32.71$  mg/L, ferritin  $629.62 \pm 522$  ng/ml, fibrinojen  $560.58 \pm 155.65$  mg/dl, lenfosit sayısı  $1.11 \pm 0.57$   $10^3$ /ul, nötrofil sayısı  $7.44 \pm 8.24$   $10^3$ /ul ve platelet sayısı  $225.23 \pm 88.74$   $10^3$ /ul olarak bulunmuştur (Tablo 5).

**Tablo 5.** Tüm hastaların biyokimyasal ve hematolojik özellikleri

|                               | Ortalama $\pm$ SS   | Min-Max    |
|-------------------------------|---------------------|------------|
| IL-6 (pg/ml)                  | $48.6 \pm 85.8$     | 1.5-874    |
| Albümin (g/L)                 | $35.92 \pm 4.69$    | 21.8-46.7  |
| CRP (mg/L)                    | $94.7 \pm 73.82$    | 0.6-375.7  |
| CRP/Albümin                   | $2.76 \pm 2.26$     | 0.02-10.73 |
| Prokalsitonin (ng/ml)         | $0.36 \pm 1.6$      | 0.02-22.06 |
| D-dimer (mg/L)                | $3.59 \pm 32.71$    | 0.04-463.8 |
| Ferritin (ng/ml)              | $629.62 \pm 522$    | 0.75-2000  |
| Fibrinojen (mg/dl)            | $560.58 \pm 155.65$ | 44.5-1003  |
| Lenfosit sayısı ( $10^3$ /ul) | $1.11 \pm 0.57$     | 0.07-4.25  |
| Nötrofil sayısı ( $10^3$ /ul) | $7.44 \pm 8.24$     | 0.8-82.7   |
| Nötrofil/Lenfosit             | $9.44 \pm 14.37$    | 0.85-136   |
| Platelet sayısı ( $10^3$ /ul) | $225.23 \pm 88.74$  | 66-621     |

SS: standart sapma, Min: minimum, Max: maksimum

Hastaların yatış anında bakılan SpO<sub>2</sub> değerinin  $\%87.85 \pm 9.40$ , ihtiyaç duyulan maksimum FiO<sub>2</sub> gereksiniminin ise  $\%54.44 \pm 29.72$  olduğu görüldü. Ortalama yatış süresi  $14.17 \pm 9.76$  gündü. Hastaların 45'inin İMV desteği aldığı, 56'sının YBÜ'ne gittiği ve 36'sının ölümle sonuçlandığı tespit edildi (Tablo 6).

**Tablo 6.** Tüm hastaların klinik seyirleri

|                                  |      | Ortalama±SS | Min-Max  |
|----------------------------------|------|-------------|----------|
| FiO <sub>2</sub> gereksinimi (%) |      | 54.44±29.72 | 21-100   |
| Yatış SpO <sub>2</sub> (%)       |      | 87.85±9.40  | 29-98    |
| Yatış Süresi (gün)               |      | 14.17±9.76  | 2-68     |
|                                  |      | <b>n</b>    | <b>%</b> |
| Ventilasyon durumu               | İMV  | 45          | 22.3     |
|                                  | NİMV | 14          | 6.9      |
|                                  | Yok  | 143         | 70.8     |
| YBÜ                              |      | 56          | 27.7     |
| Ölüm                             |      | 36          | 17.8     |

SS: standart sapma, Min: minimum, Max: maksimum, YBÜ: Yoğun bakım ünitesine gidiş, İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon alması, NİMV: non-invaziv mekanik ventilasyon alması

#### 4.2. HAYATTA KALAN VE ÖLEN OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Hayatta kalan ve ölen olguları karşılaştırdığımızda, hayatta kalan 56 tanesi yani %33.7'si kadın, geri kalanı erkekti. Kadınlar ve erkekler arasında ölüm oranı açısından anlamlı bir farklılık yoktu. İAH olan olguların tümünün mortaliteyle sonuçlandığı belirlendi. Ölen hastaların İAH yüzdesi hayatta kalanlardan anlamlı düzeyde fazlaydı ( $p<0.001$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Cinsiyet ve kronik hastalıklarda, hayatta kalan ve ölenlere göre farklılıklar

|                | Hayatta Kalan |      | Ölen |      |                  |
|----------------|---------------|------|------|------|------------------|
|                | n             | %    | n    | %    | p                |
| Kadın cinsiyet | 56            | 33.7 | 16   | 44.4 | .224             |
| Astım          | 10            | 6    | 5    | 13.9 | .103             |
| HT             | 64            | 38.6 | 17   | 47.2 | .336             |
| İKH            | 17            | 10.2 | 5    | 13.9 | .524             |
| İAH            | 0             | 0    | 3    | 8.3  | <b>&lt;0.001</b> |
| KOAH           | 18            | 10.8 | 6    | 16.7 | .328             |
| DM             | 45            | 27.1 | 8    | 22.2 | .546             |
| KBY            | 2             | 1.2  | 2    | 5.6  | .089             |
| KKY            | 6             | 3.6  | 1    | 2.8  | .804             |
| Diğer          | 38            | 22.9 | 9    | 25   | .786             |

HT: hipertansiyon, İKH: iskemik kalp hastalığı, İAH: interstisyel akciğer hastalığı, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DM: diyabetes mellitus, KBY: kronik böbrek yetmezliği, KKY: konjestif kalp yetmezliği

Semptomlara göre değerlendirildiğinde ise ölen hastaların %19.4'ünün ateşi olduğu ve bunun mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0.18$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Semptomlarda hayatta kalan ve ölenlere göre farklılıklar

|         | Hayatta Kalan |      | Ölen |      | p           |
|---------|---------------|------|------|------|-------------|
|         | n             | %    | n    | %    |             |
| Ateş    | 67            | 40.4 | 7    | 19.4 | <b>.018</b> |
| Dispne  | 105           | 63.3 | 28   | 77.8 | .096        |
| Öksürük | 74            | 44.6 | 12   | 33.3 | .216        |
| Miyalji | 16            | 9.6  | 1    | 2.8  | .208        |

Ölen hastaların yatış süresi daha uzundu (Ortalama 22,5 gün). Beklenen şekilde, ölen hastalarda YBÜ'ne gidiş ve İMV ihtiyacı daha fazlaydı. Hayatta kalan hastaların %12,7'sinin YBÜ'ne gittiği görüldü (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların klinik seyrinde hayatta kalan ve ölenlere göre farklılıklar

|              |      | Hayatta Kalan |      | Ölen     |       | p                |
|--------------|------|---------------|------|----------|-------|------------------|
|              |      | Ortalama      | SS   | Ortalama | SS    |                  |
| Yatış Süresi |      | 12.36         | 6.93 | 22.50    | 15.58 | <b>&lt;0.001</b> |
|              |      | n             | %    | n        | %     | p                |
| Ventilasyon  | İMV  | 10            | 6    | 35       | 97.2  | <b>&lt;0.001</b> |
|              | NİMV | 14            | 8.4  | 0        | 0     |                  |
|              | Yok  | 142           | 85.5 | 1        | 2.8   |                  |
| YBÜ          |      | 21            | 12.7 | 37       | 97.2  | <b>&lt;0.001</b> |

SS: standart sapma, YBÜ: Yoğun bakım ünitesine gidiş, İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon alması, NİMV: non-invaziv mekanik ventilasyon alması

Sağkalımla mortalitesi olan hastaları diğer parametreler açısından karşılaştırdığımızda; yaşamını yitirenlerin yaş ortalaması  $65.66 \pm 9.70$  idi. ( $p=0.02$ ) Ortalama yatış oksijen saturasyonunun  $\%84.19 \pm 8.52$  ( $p=0.10$ ), verilen maksimum FiO<sub>2</sub> oranının  $\%96.58 \pm 12.59$  ( $p<0.001$ ), fibrinojen değerinin  $626.85 \pm 165.20$  mg/dl ( $p=0.005$ ), lenfosit sayısının  $0.90 \pm 0.36 \cdot 10^3/\text{ul}$  ( $p=0.001$ ), nötrofil sayısının  $11.27 \pm 13.16 \cdot 10^3/\text{ul}$  ( $p=0.002$ ), NLO'nun  $15.55 \pm 19.73$  ( $p=0.036$ ) olduğu saptandı. Bu parametreler, ölen ve hayatta kalan arasında anlamlı şekilde farklılık gösteriyordu. IL-6 değerleri ise ortalama  $81.83 \pm 149.61$  pg/ml ( $p=0.120$ ) idi (Tablo 10).

**Tablo 10.** Yaş, klinik, biyokimyasal ve hematolojik özelliklerde hayatta kalan ve ölenlere göre farklılıklar

|                                       | Ölüm | Ortalama | SS     | p                |
|---------------------------------------|------|----------|--------|------------------|
| Yaş                                   | Yok  | 58.66    | 12.95  | <b>.002</b>      |
|                                       | Var  | 65.72    | 9.70   |                  |
| Yatış SpO <sub>2</sub> (%)            | Yok  | 88.64    | 9.42   | <b>.010</b>      |
|                                       | Var  | 84.19    | 8.52   |                  |
| FiO <sub>2</sub> (%)                  | Yok  | 45.30    | 23.89  | <b>&lt;0.001</b> |
|                                       | Var  | 96.58    | 12.59  |                  |
| IL-6 (pg/ml)                          | Yok  | 41.39    | 62.67  | .120             |
|                                       | Var  | 81.83    | 149.61 |                  |
| Albümin (g/l)                         | Yok  | 36.04    | 4.59   | .456             |
|                                       | Var  | 35.39    | 5.13   |                  |
| CRP (mg/l)                            | Yok  | 89.99    | 70.82  | .051             |
|                                       | Var  | 116.40   | 84.01  |                  |
| CRP/Albümin                           | Yok  | 2.61     | 2.15   | .390             |
|                                       | Var  | 3.47     | 2.64   |                  |
| Prokalsitonin (ng/ml)                 | Yok  | 0.35     | 1.75   | .849             |
|                                       | Var  | 0.41     | 0.59   |                  |
| D-Dimer (mg/l)                        | Yok  | 1.26     | 3.31   | .314             |
|                                       | Var  | 14.38    | 77.11  |                  |
| Ferritin (ng/ml)                      | Yok  | 634.97   | 527.07 | .755             |
|                                       | Var  | 604.91   | 504.39 |                  |
| Fibrinojen (mg/dl)                    | Yok  | 546.21   | 150.19 | <b>.005</b>      |
|                                       | Var  | 626.85   | 165.20 |                  |
| Lenfosit sayısı (10 <sup>3</sup> /ul) | Yok  | 1.15     | 0.60   | <b>.001</b>      |
|                                       | Var  | 0.90     | 0.36   |                  |
| Nötrofil sayısı (10 <sup>3</sup> /ul) | Yok  | 6.61     | 6.48   | <b>.002</b>      |
|                                       | Var  | 11.27    | 13.16  |                  |
| Nötrofil/Lenfosit                     | Yok  | 8.12     | 12.61  | <b>.036</b>      |
|                                       | Var  | 15.55    | 19.73  |                  |
| Platelet sayısı (10 <sup>3</sup> /ul) | Yok  | 221.07   | 88.77  | .153             |
|                                       | Var  | 244.42   | 87.27  |                  |

SS: standart sapma

#### 4.3. KLİNİK SÜREÇLER İLE PARAMETRELERİN KORELASYON ANALİZLERİ

Hastaların mortalite durumu, YBÜ'ne gidiş, İMV alması, yatış süresi ve FiO<sub>2</sub> gereksinimleri ile kan parametreleri arasındaki ilişkileri Spearman ve Pearson korelasyon analizi ile incelendi (Tablo 11).

Mortalite ile IL-6, CAO, prokalsitonin, fibrinojen ve nötrofil sayısı arasında düşük düzeyde, NLO arasında ise orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı (p<0,05). Bununla birlikte lenfosit sayısı ve yatış saturasyonun mortaliteyle düşük düzeyde negatif korelasyonu vardı (p<0,05).

Hastaların YBÜ'ne gidişleri ile IL-6, CRP, D-Dimer ve fibrinojen arasında düşük düzeyde; CAO, prokalsitonin, nötrofil sayısı ve NLO arasında ise orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.05$ ). Albümin ve lenfosit sayısı ile YBÜ'ne gidişleri arasında düşük düzeyde, yatış satürasyonu ile ise orta düzeyde negatif korelasyon belirlendi ( $p<0.05$ ).

İMV gereksinimi ile IL-6, CRP, CAO, D-Dimer ve fibrinojen arasında düşük düzeyde; prokalsitonin, nötrofil sayısı ve NLO arasında ise orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ( $p<0.05$ ). Albümin, lenfosit sayısı ve yatış satürasyonu ile İMV gereksinimi arasında ise düşük düzeyde negatif ilişki tespit edildi ( $p<0.05$ ).

Hastaların yatış süreleri ile IL-6, prokalsitonin, NLO arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon tespit edilirken ( $p<0,05$ ); lenfosit sayısı ile düşük düzeyde negatif, yatış satürasyonu ile orta düzeyde negatif korelasyon tespit edildi ( $p<0,05$ ).

Hastaların FiO<sub>2</sub> gereksinimi ile IL-6, CRP, CAO ve fibrinojen arasında düşük düzeyde; prokalsitonin, nötrofil sayısı ve NLO arasında ise orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ). Albümin ve lenfosit sayısı ile FiO<sub>2</sub> gereksinimi arasında düşük düzeyde, yatış satürasyonu ile da orta düzeyde negatif korelasyon vardı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 11.** Hastaların Mortalite Durumu, Yoğun Bakım Ünitesine Gidiş, İnvaziv Mekanik Ventilasyon Alması, Yatış Süresi ve FiO<sub>2</sub> Gereksinimleri ile Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

| Parametreler          | Katsayı | Ölüm          | YBÜ            | İMV           | Yatış süresi  | FiO <sub>2</sub> gereksinimi |
|-----------------------|---------|---------------|----------------|---------------|---------------|------------------------------|
| IL-6 (pg/ml)          | r       | <b>,176*</b>  | <b>,289**</b>  | <b>,234**</b> | <b>,251**</b> | <b>,238**</b>                |
|                       | p       | <b>0,012</b>  | <b>0,000</b>   | <b>0,001</b>  | <b>0,000</b>  | <b>0,001</b>                 |
| Albümin (g/L)         | r       | -0,053        | <b>-,191**</b> | <b>-,150*</b> | -0,072        | <b>-,173*</b>                |
|                       | p       | 0,456         | <b>0,006</b>   | <b>0,033</b>  | 0,31          | <b>0,014</b>                 |
| CRP (mg/L)            | r       | 0,137         | <b>,284**</b>  | <b>,222**</b> | 0,091         | <b>,261**</b>                |
|                       | p       | 0,051         | <b>0,000</b>   | <b>0,001</b>  | 0,2           | <b>0,000</b>                 |
| CRP/Albümin           | r       | <b>,146*</b>  | <b>,309**</b>  | <b>,260**</b> | 0,094         | <b>,276**</b>                |
|                       | p       | <b>0,039</b>  | <b>0,000</b>   | <b>0,000</b>  | 0,185         | <b>0,000</b>                 |
| Prokalsitonin (ng/ml) | r       | <b>,276**</b> | <b>,348**</b>  | <b>,310**</b> | <b>,244**</b> | <b>,321**</b>                |
|                       | p       | <b>0,000</b>  | <b>0,000</b>   | <b>0,000</b>  | <b>0,000</b>  | <b>0,000</b>                 |
| D-dimer (mg/L)        | r       | 0,108         | <b>,156*</b>   | <b>,180*</b>  | 0,04          | 0,137                        |
|                       | p       | 0,125         | <b>0,026</b>   | <b>0,01</b>   | 0,573         | 0,051                        |
| Ferritin (ng/ml)      | r       | -0,022        | 0,084          | 0,004         | 0,116         | 0,104                        |
|                       | p       | 0,755         | 0,236          | 0,957         | 0,099         | 0,142                        |
| Fibrinojen (mg/dl)    | r       | <b>,199**</b> | <b>,268**</b>  | <b>,261**</b> | 0,053         | <b>,287**</b>                |
|                       | p       | <b>0,005</b>  | <b>0,000</b>   | <b>0,000</b>  | 0,456         | <b>0,000</b>                 |

|                                       |   |         |         |         |         |         |
|---------------------------------------|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| Lenfosit sayısı (10 <sup>3</sup> /ul) | r | -,170*  | -,277** | -,227** | -,156*  | -,274** |
|                                       | p | 0,015   | 0,000   | 0,001   | 0,027   | 0,000   |
| Nötrofil sayısı (10 <sup>3</sup> /ul) | r | ,287**  | ,399**  | ,341**  | 0,107   | ,371**  |
|                                       | p | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,13    | 0,000   |
| Nötrofil/Lenfosit                     | r | ,304**  | ,436**  | ,365**  | ,158*   | ,429**  |
|                                       | p | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,025   | 0,000   |
| Platelet sayısı (10 <sup>3</sup> /ul) | r | 0,101   | 0,077   | 0,1     | -0,043  | 0,027   |
|                                       | p | 0,153   | 0,273   | 0,155   | 0,54    | 0,704   |
| Yatış satürasyonu (SpO <sub>2</sub> ) | r | -,268** | -,301** | -,294** | -,379** | -,572** |
|                                       | p | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   | 0,000   |

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , r: Korelasyon katsayısı

YBÜ: Yoğun bakım ünitesine gidiş, İMV: İnvasiv mekanik ventilasyon alması

#### 4.4. KLİNİK SÜREÇLER İLE PARAMETRELERİN LOJİSTİK REGRESYON ANALİZLERİ

Hastaların mortalitesi ile korelasyonu saptanan IL-6, CAO, prokalsitonin, fibrinojen, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, NLO ve yatış satürasyonundan oluşan bağımsız değişkenler modele dahil edilerek lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir (Tablo 12). Oluşturulan modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $\chi^2(8) = 28.73$ ,  $p = 0.000$ ,  $p < 0.01$ ) ve %82.2 oranında hastaların sağkalımını doğru tahmin ettiği belirlenmiştir. Bu bağımsız değişkenler hastaların mortalite durumlarını farklı istatistiksel yöntemlere göre %13.3 (Cox&Snell) ve %21.8 (Nagelkerke) oranında açıklamaktadır.

Bu değerlendirmede IL-6, fibrinojen ve yatış satürasyonunun hastaların mortalitesi üzerinde anlamlı bir değişken olduğu görülmüştür. Odds oranlarına bakıldığında; IL-6'daki ve fibrinojendeki bir birimlik artışın hastaların mortalitesinin artırma olasılığının 1.004 kat olduğu saptanmıştır (sırasıyla OR: 1.004, %95 CI:1.000-1.009,  $p = 0.043$  ve OR: 1.004, %95 CI:1.001-1.007,  $p = 0.023$ ). Yatış satürasyon oranlarındaki bir birimlik artışın hastaların mortalitesinin azaltma ihtimali 0.958 kattır. (OR:0.958, %95 CI:0.925-0.993,  $p = 0.018$ ).

**Tablo 12.** Parametrelerin Hasta Mortalitesi Üzerine Etkilerinin Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi

| Parametreler                                                                              | B<br>(Katsayı) | S.E.  | p           | Exp(B)/<br>Odds oranı | Güven Aralıkları<br>95% C.I. for EXP(B) |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|-------------|-----------------------|-----------------------------------------|-------|
|                                                                                           |                |       |             |                       | Alt                                     | Üst   |
| IL-6 (pg/ml)                                                                              | ,004           | ,002  | <b>,043</b> | 1,004                 | 1,000                                   | 1,009 |
| CRP/Albümin                                                                               | ,003           | ,003  | ,387        | ,997                  | ,991                                    | 1,004 |
| Prokalsitonin (ng/ml)                                                                     | ,028           | ,138  | ,840        | ,973                  | ,742                                    | 1,274 |
| Fibrinojen (mg/dl)                                                                        | ,004           | ,002  | <b>,023</b> | 1,004                 | 1,001                                   | 1,007 |
| Lenfosit sayısı (10 <sup>3</sup> /ul)                                                     | -,770          | ,567  | ,174        | ,463                  | ,152                                    | 1,407 |
| Nötrofil sayısı (10 <sup>3</sup> /ul)                                                     | ,071           | ,040  | ,075        | 1,073                 | ,993                                    | 1,160 |
| Nötrofil/Lenfosit                                                                         | ,014           | ,030  | ,646        | ,986                  | ,931                                    | 1,046 |
| SpO <sub>2</sub> (%)                                                                      | -,043          | ,018  | <b>,018</b> | ,958                  | ,925                                    | ,993  |
| Sabit                                                                                     | ,285           | 1,853 | ,878        | 1,329                 |                                         |       |
| $R^2=0,133$ (Cox&Snell R Square), $R^2=0,218$ (Nagelkerke) $\chi^2(8) = 28,73$ , $p<0,01$ |                |       |             |                       |                                         |       |

Bağımlı değişken: Hastaların mortalitesi

S.E.: standart hata, Exp(B): Odds Ratio (OR), İhtimal oranı

Hastaların YBÜ'ne gidiş oranları ile korelasyonu bulunan IL-6, albümin, CRP, CAO, prokalsitonin, D-dimer, fibrinojen, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, NLR ve yatış satürasyonu bağımsız değişkenler olarak modele dahil edilerek lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir (Tablo 13). Oluşturulan modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $\chi^2(12) = 58.27$ ,  $p=0.000$ ,  $p<0.01$ ) ve %79.7 oranında hastaların YBÜ'ne gidip gitmeyeceğini doğru tahmin ettiği görülmüştür. Bu bağımsız değişkenler hastaların YBÜ'ne gidiş durumlarını, farklı istatistiksel yöntemlere göre %25.1 (Cox&Snell) ve %36.2 (Nagelkerke) oranında açıklamaktadır.

Tablo 13'e bakıldığında IL-6, fibrinojen, nötrofil sayısı ve yatış satürasyonu, hastaların YBÜ'ne gidiş oranları üzerinde anlamlı bir değişkendir. Odds oranlarına bakıldığında; IL-6'daki bir birimlik artışın hastaların YBÜ'ne gidiş oranlarını artırma ihtimali 1.012 kat (OR:1.012, %95CI:1.004-1.019,  $p=0.003$ ), fibrinojendeki bir birimlik artışın hastaların YBÜ'ne gidiş oranlarını artırma ihtimali 1.004 kat (OR:1.004, %95CI:1.001-1.007,  $p=0.016$ ), nötrofil sayısındaki bir birimlik artışın hastaların YBÜ'ne gidiş oranlarını artırma ihtimali 1.007 kattır (OR:1.070, %95CI:1.004-1.141,  $p=0.037$ ). Yatış satürasyon oranlarındaki bir birimlik artışın hastaların YBÜ'ne gidiş oranlarını azaltma ihtimali 0.959 kattır. (OR:0.957, %95CI:0.923-0.991,  $p=0.015$ ).

**Tablo 13.** Parametrelerin Hastaların Yoğun Bakıma Gidiş Oranları Üzerine Etkilerinin Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi

| Parametreler                                                                                 | B<br>(Katsayı) | S.E. | p           | Exp(B)/<br>Odds oranı | Güven Aralıkları<br>95% C.I. for EXP(B) |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|-------------|-----------------------|-----------------------------------------|-------|
|                                                                                              |                |      |             |                       | Alt                                     | Üst   |
| IL-6 (pg/ml)                                                                                 | ,012           | ,004 | <b>,003</b> | 1,012                 | 1,004                                   | 1,019 |
| Albümin (g/L)                                                                                | -,021          | ,072 | ,770        | ,979                  | ,850                                    | 1,127 |
| CRP (mg/L)                                                                                   | ,010           | ,018 | ,577        | ,990                  | ,956                                    | 1,026 |
| CRP/Albümin                                                                                  | ,369           | ,623 | ,553        | 1,446                 | ,427                                    | 4,903 |
| Prokalsitonin (ng/ml)                                                                        | ,198           | ,377 | ,598        | ,820                  | ,392                                    | 1,716 |
| D-dimer (mg/L)                                                                               | ,056           | ,053 | ,290        | 1,058                 | ,953                                    | 1,175 |
| Ferritin (ng/ml)                                                                             | ,000           | ,000 | ,838        | 1,000                 | ,999                                    | 1,001 |
| Fibrinojen (mg/dl)                                                                           | ,004           | ,002 | <b>,016</b> | 1,004                 | 1,001                                   | 1,007 |
| Lenfosit sayısı (10 <sup>3</sup> /ul)                                                        | -,529          | ,423 | ,211        | ,589                  | ,257                                    | 1,350 |
| Nötrofil sayısı (10 <sup>3</sup> /ul)                                                        | ,068           | ,033 | <b>,037</b> | 1,070                 | 1,004                                   | 1,141 |
| Nötrofil/Lenfosit                                                                            | ,000           | ,020 | ,984        | 1,000                 | ,962                                    | 1,039 |
| SpO <sub>2</sub> (%)                                                                         | -,044          | ,018 | <b>,015</b> | ,957                  | ,923                                    | ,991  |
| $R^2=0,251$ (Cox & Snell R Square), $R^2=0,362$ (Nagelkerke) $\chi^2(12) = 58,27$ , $p<0,01$ |                |      |             |                       |                                         |       |

Bağımlı değişken: Hastaların mortalitesi

S.E.: standart hata, Exp(B): Odds Ratio (OR), İhtimal oranı

Hastaların İMV alması ile korelasyonu bulunan IL-6, albümin, CRP, CAO, prokalsitonin, d-dimer, fibrinojen, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, NLO ve yatis satürasyonu bağımsız değişkenler olarak modele dahil edilerek İMV alma oranları üzerine etkileri lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir (Tablo 14). Oluşturulan modelinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $\chi^2(10)=49.24$ ,  $p=0.000$ ,  $p<0.01$ ) ve %83.7 oranında hastaların İMV alıp almayacağını doğru tahmin ettiği görülmüştür. Bu bağımsız değişkenler hastaların mortalite durumlarını farklı istatistiksel yöntemlere göre %21.6 (Cox&Snell) ve %33.1 (Nagelkerke) oranında açıklamaktadır.

Tablo 14'e bakıldığında: IL-6, CRP, CAO, fibrinojen, D-dimer ve yatis satürasyonu hastaların İMV alma oranları üzerinde anlamlı bir değişkendir. Odds oranlarına bakıldığında; IL-6'daki bir birimlik artışın hastaların İMV alma oranlarını artırma ihtimali 1.007 kat (OR:1.007, %95CI:1.001-1.013,  $p=0.017$ ), CRP'deki bir birimlik artışın hastaların İMV alma oranlarını artırma ihtimali 0.954 kat (OR:0.954, %95CI:0.919-0.991,  $p=0.015$ ), CAO'daki bir birimlik artışın hastaların İMV alma oranlarını artırma ihtimali 4.095 kat (OR:4.095, %95CI:1.342-17.93,  $p=0.016$ ), D-dimer 'deki bir birimlik artışın hastaların İMV alma oranlarını artırma ihtimali 1.117 kat (OR:1.117, %95CI:1-1.247,  $p=0.005$ ) ve fibrinojendeki bir birimlik artışın

hastaların İMV alma oranlarını artırma ihtimali 1.005 kattır (OR:1.005, %95CI:1.002-1.009, p=0.004). SpO<sub>2</sub>'da bir birimlik artışın hastaların İMV alma oranlarını azaltma ihtimali 0.953 kattır (OR:0.953, %95CI:0.92-0.989, p=0.001).

**Tablo 14.** Parametrelerin Hastaların İnvaziv Mekanik Ventilasyon Alma Durumları Üzerine Etkilerinin Lojistik Regresyon Analizi ile İncelenmesi

| Parametreler                                                                                 | B<br>(Katsayı) | S.E.  | p            | Exp(B)/<br>Odds<br>oranı | Güven Aralıkları<br>95% C.I.for EXP(B) |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|--------------|--------------------------|----------------------------------------|-------|
|                                                                                              |                |       |              |                          | Alt                                    | Üst   |
| IL-6 (pg/ml)                                                                                 | 0,007          | 0,003 | <b>0,017</b> | 1,007                    | 1,001                                  | 1,013 |
| Albümin (g/L)                                                                                | 0,126          | 0,075 | 0,094        | 1,135                    | 0,979                                  | 1,315 |
| CRP (mg/L)                                                                                   | 0,047          | 0,019 | <b>0,015</b> | 0,954                    | 0,919                                  | 0,991 |
| CRP/Albümin                                                                                  | 1,59           | 0,661 | <b>0,016</b> | 4,905                    | 1,342                                  | 1,793 |
| Prokalsitonin (ng/ml)                                                                        | 0,121          | 0,322 | 0,708        | 0,886                    | 0,471                                  | 1,667 |
| D-dimer (mg/L)                                                                               | 0,11           | 0,056 | <b>0,05</b>  | 1,117                    | 1                                      | 1,247 |
| Fibrinojen (mg/dl)                                                                           | 0,005          | 0,002 | <b>0,004</b> | 1,005                    | 1,002                                  | 1,009 |
| Lenfosit sayısı (10 <sup>3</sup> /ul)                                                        | -0,289         | 0,423 | 0,495        | 0,749                    | 0,327                                  | 1,717 |
| Nötrofil/Lenfosit                                                                            | 0,024          | 0,013 | 0,055        | 1,025                    | 1                                      | 1,05  |
| SpO <sub>2</sub> (%)                                                                         | -0,048         | 0,018 | <b>0,01</b>  | 0,953                    | 0,92                                   | 0,989 |
| Sabit                                                                                        | -5,151         | 3,261 | 0,114        | 0,006                    |                                        |       |
| $R^2=0,216$ (Cox & Snell R Square), $R^2=0,313$ (Nagelkerke) $\chi^2(10) = 49,24$ , $p<0,01$ |                |       |              |                          |                                        |       |

Bağımlı değişken: Hastaların mortalitesi

S.E.: standart hata, Exp(B): Odds Ratio (OR), İhtimal oranı

Hastaların yatış süreleri ile ilişkisi bulunan IL-6, prokalsitonin, lenfosit sayısı, NLO ve yatış satürasyonu bağımsız değişkenler olarak modele dahil edilmiş ve çoklu regresyon analizi ile incelenerek Tablo 15'te gösterilmiştir. Modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F(5,196) = 5.48$ ,  $p < 0.01$ ) ve dahil edilen bağımsız değişkenler hastaların yatış sürelerindeki değişimlerin %10'unu açıkladığı görülmüştür. Bu model, SpO<sub>2</sub> arttıkça, hastaların yatış süresini azalacağını göstermiştir.

**Tablo 15.** Parametrelerin Hastaların Yatış Süreleri Üzerindeki Etkilerinin Çoklu Regresyon Analizi ile İncelenmesi

| Değişken                                                     | B      | Std. hata <sub>B</sub> | β (Beta) | T     | p            |
|--------------------------------------------------------------|--------|------------------------|----------|-------|--------------|
| Sabit                                                        | 42,98  | 6,287                  |          | 6,84  | 0,000        |
| IL-6 (pg/ml)                                                 | 0,012  | 0,008                  | 0,105    | 1,55  | 0,122        |
| Prokalsitonin (ng/ml)                                        | 0,133  | 0,408                  | 0,022    | 0,33  | 0,745        |
| Lenfosit sayısı (10 <sup>3</sup> /ul)                        | -0,653 | 1,241                  | -0,038   | -0,53 | 0,599        |
| Nötrofil/Lenfosit                                            | 0,029  | 0,049                  | 0,042    | 0,59  | 0,558        |
| SpO <sub>2</sub> (%)                                         | -0,329 | 0,07                   | -0,317   | -4,68 | <b>0,000</b> |
| $R^2=0,350$ $Adj.R^2=0,100$ $F(5,196)=5,48, p=0,000, p<0,01$ |        |                        |          |       |              |

Bağımlı değişken: Yatış süresi

Hastaların FiO<sub>2</sub> gereksinimleri ile ilişkisi bulunan IL-6, albümin, CRP, CAO, prokalsitonin, fibrinojen, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, NLO ve SpO<sub>2</sub> bağımsız değişkenler olarak modele dahil edilerek regresyon analizi ile incelenmiştir (Tablo 16). CRP ile CAO arasındaki ilişkinin yüksek olmasını nedeniyle CRP parametresi modelden çıkartılmıştır. Modelin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $F(9,192)=11.62, p<0.01$ ) ve dahil edilen bağımsız değişkenler hastaların FiO<sub>2</sub> gereksinimlerindeki değişimlerin %31.3'ünü açıkladığı görülmüştür. Hastaların FiO<sub>2</sub> gereksinimleri üzerinde IL-6, fibrinojen, nötrofil sayısı ve SpO<sub>2</sub> değerlerinin etkili olduğu görülmüştür. (Sırasıyla  $p=0.000, p=0.001, p=0.026, p=0.000$ )

**Tablo 16.** Parametrelerin Hastaların FiO<sub>2</sub> Gereksinimleri Üzerindeki Etkilerinin Çoklu Regresyon Analizi ile İncelenmesi

| Değişken                                                      | B      | Std. hata <sub>B</sub> | β (Beta) | T     | p            |
|---------------------------------------------------------------|--------|------------------------|----------|-------|--------------|
| Sabit                                                         | 148,88 | 23,06                  |          | 6,46  | <b>0,000</b> |
| IL-6 (pg/ml)                                                  | 0,08   | 0,021                  | 0,231    | 3,81  | <b>0,000</b> |
| Albümin (g/L)                                                 | -0,278 | 0,421                  | -0,044   | -0,66 | 0,510        |
| CRP/Albümin                                                   | 0,241  | 1,081                  | 0,018    | 0,22  | 0,824        |
| Prokalsitonin (ng/ml)                                         | 0,357  | 1,114                  | 0,019    | 0,32  | 0,749        |
| Fibrinojen (mg/dl)                                            | 0,045  | 0,014                  | 0,236    | 3,24  | <b>0,001</b> |
| Lenfosit sayısı (10 <sup>3</sup> /ul)                         | -2,982 | 3,499                  | -0,058   | -0,85 | 0,395        |
| Nötrofil sayısı (10 <sup>3</sup> /ul)                         | 0,689  | 0,307                  | 0,191    | 2,25  | <b>0,026</b> |
| Nötrofil/Lenfosit                                             | 0,088  | 0,188                  | 0,042    | 0,47  | 0,641        |
| SpO <sub>2</sub> (%)                                          | -1,296 | 0,191                  | -0,41    | -6,79 | <b>0,000</b> |
| $R^2=0,586$ $Adj.R^2=0,313$ $F(9,192)=11,62, p=0,000, p<0,01$ |        |                        |          |       |              |

Bağımlı değişken: FiO<sub>2</sub> gereksinimleri

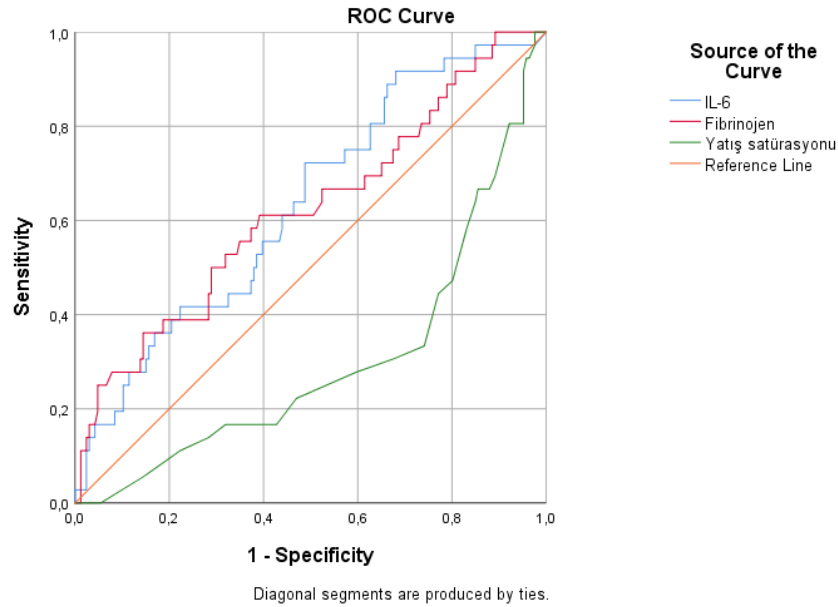
#### 4.5. PARAMETRELER İLE KLİNİK SÜREÇLERİN ROC ANALİZLERİ

IL-6, fibrinojen ve yatış satürasyonu parametreleri ile mortalitenin tahmin edilmesi için gerçekleştirilen ROC analizinden elde edilen sonuçlara göre ; IL-6 değeri 58.73 pg/ml'nin üstünde (AUC: 0.633; %63.9 duyarlılık; %81.9 özgüllük;  $p<0.013$ ), fibrinojen değeri 668 mg/dl'nin üstünde (AUC: 0.621; %63.9 duyarlılık; %81.9 özgüllük;  $p<0.023$ ), ve SpO<sub>2</sub> değeri %87.5'in altında (AUC: 0.702; %66.7 duyarlılık; %25.9 özgüllük;  $p<0.000$ ) olan hastalarda mortalite olasılığının arttığı görülmüştür (Tablo 17, Şekil 4).

**Tablo 17.** Parametreler ve Mortalite Tahmini ile İlgili ROC Analizi Sonuçları

| Test değişkenleri    | Area* | Std. hata | p    | Cut-off değeri | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | Güven aralığı (%95) |           |
|----------------------|-------|-----------|------|----------------|----------------|--------------|---------------------|-----------|
|                      |       |           |      |                |                |              | En Düşük            | En Yüksek |
| IL-6 (pg/ml)         | ,633  | ,050      | ,013 | 58,73          | 63,9           | 81,9         | ,535                | ,730      |
| Fibrinojen (mg/dl)   | ,621  | ,054      | ,023 | 668            | 63,9           | 81,9         | ,514                | ,727      |
| SpO <sub>2</sub> (%) | ,702  | ,049      | ,000 | 87,5           | 66,7           | 25,9         | ,605                | ,798      |

\*Area Under The Curve (AUC): Eğri altında kalan alan



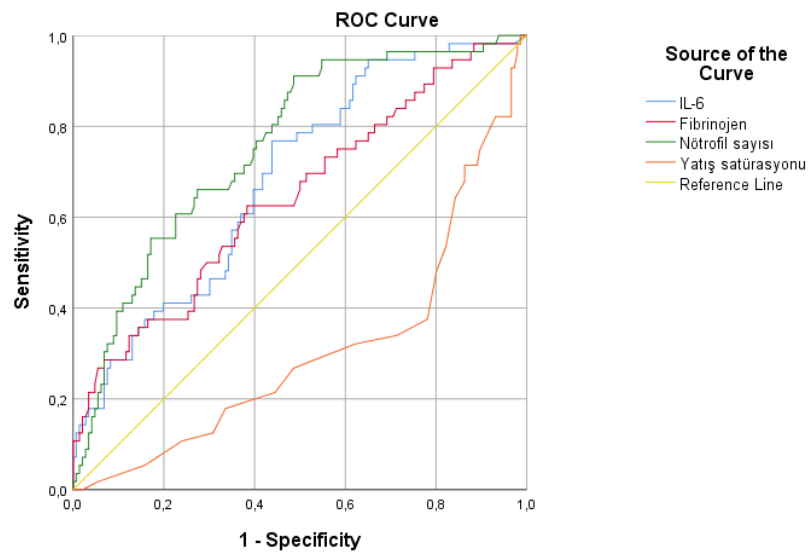
**Şekil 4.** Parametreler ile Mortalite Durumunun Tahmininin ROC eğrisi

IL-6, fibrinojen, nötrofil sayısı ve SpO<sub>2</sub> parametreleri ile YBÜ'ne yatış olup olmayacağını tahmin edilmesi için gerçekleştirilen ROC analizi sonuçlarına göre; IL-6 değeri 49.085 pg/ml'nin üstünde (AUC: 0.686; %58.9 duyarlılık; %79.5 özgüllük; p<0.000), fibrinojen değeri 645.5 mg/dl'nin üstünde (AUC: 0.645; %62.5 duyarlılık; %80.8 özgüllük; p<0.001), nötrofil sayısı 6.525 10<sup>3</sup>/ul'nin üstünde (AUC: 0.757; %33.9 duyarlılık; %67.1 özgüllük; p<0.000) ve SpO<sub>2</sub> değeri %87.5'in altında (AUC: 0.700; %60 duyarlılık; %21.9 özgüllük; p<0.000) olan hastalarda YBÜ'de yatış ihtimalinin arttığı görülmüştür (Tablo 18, Şekil 5)

**Tablo 18.** Parametreler ile Yoğun Bakıma Yatış Olup Olmayacağını Tahmin Edilmesi ile İlgili ROC Analizi Sonuçları

| Test değişkenleri                     | Area* | Std. Hata | p    | Cut-off değeri | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | Güven aralığı (%95) |           |
|---------------------------------------|-------|-----------|------|----------------|----------------|--------------|---------------------|-----------|
|                                       |       |           |      |                |                |              | En Düşük            | En Yüksek |
|                                       |       |           |      |                |                |              |                     |           |
| IL-6 (pg/ml)                          | ,686  | ,040      | ,000 | <b>49,085</b>  | 58,9           | 79,5         | ,608                | ,765      |
| Fibrinojen (mg/dl)                    | ,645  | ,044      | ,001 | <b>654,5</b>   | 62,5           | 80,8         | ,557                | ,732      |
| Nötrofil sayısı (10 <sup>3</sup> /ul) | ,757  | ,036      | ,000 | <b>6,525</b>   | 33,9           | 67,1         | ,686                | ,829      |
| SpO <sub>2</sub> (%)                  | ,700  | ,042      | ,000 | <b>87,5</b>    | 60,0           | 21,9         | ,611                | ,777      |

\*Area Under The Curve (AUC): Eğri altında kalan alan



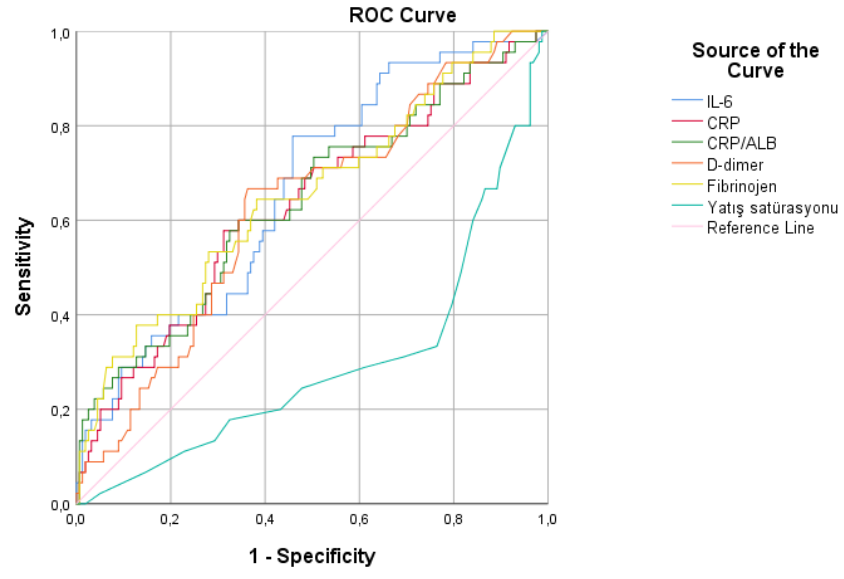
**Şekil 5.** Parametreler ile Yoğun Bakım Ünitesine Yatışın Tahminin ROC eğrisi

IL-6, CRP, CAO, D-Dimer, fibrinojen ve SpO<sub>2</sub> ile İMV alma durumlarının tahmin edilmesi için gerçekleştirilen ROC analizi sonuçlarına göre; IL-6 değeri 58.415 pg/ml'nin üstünde (AUC: 0.663; %64.4 duyarlılık; 82.2 özgüllük; p<0.001), CRP değeri 151,95 mg/L'nin üstünde (AUC: 0.632; %71.1 duyarlılık; %85.4 özgüllük; p<0.007), CAO 4.312'Nin üstünde (AUC: 0.638; %66.7 duyarlılık; %83.4 özgüllük; p<0.005), D-dimer değeri 1.07 mg/L'nin üstünde (AUC: 0.625; %66.2 duyarlılık; %75.2 özgüllük; p<0.011), fibrinojen değeri 654,5 mg/dl'nin üstünde (AUC: 0.652; %60.0 duyarlılık; %80.3 özgüllük; p<0.002) ve SpO<sub>2</sub> değeri %87.5'in altında (AUC: 0.703; %66.7 duyarlılık; %23.6 özgüllük; p<0.000) olan hastalarda İMV ihtimalinin arttığı görülmüştür (Tablo 19, Şekil 6)

**Tablo 19.** Parametreler ile İnvaziv Mekanik Ventilasyon Alma Durumlarının Tahmin Edilmesi ile İlgili ROC Analizi Sonuçları

| Test değişkenleri    | Area* | Std. hata | p           | Cut-off değeri | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | Güven aralığı (%95) |           |
|----------------------|-------|-----------|-------------|----------------|----------------|--------------|---------------------|-----------|
|                      |       |           |             |                |                |              | En Düşük            | En Yüksek |
| IL-6 (pg/ml)         | ,663  | ,044      | <b>,001</b> | <b>58,415</b>  | 64,4           | 82,2         | ,576                | ,749      |
| CRP (mg/L)           | ,632  | ,048      | <b>,007</b> | <b>151,95</b>  | 71,1           | 85,4         | ,537                | ,726      |
| CRP/Albümin          | ,638  | ,049      | <b>,005</b> | <b>4,3125</b>  | 66,7           | 83,4         | ,543                | ,734      |
| D-dimer (mg/L)       | ,625  | ,046      | <b>,011</b> | <b>1,07</b>    | 62,2           | 75,2         | ,535                | ,715      |
| Fibrinojen (mg/dl)   | ,652  | ,048      | <b>,002</b> | <b>654,5</b>   | 60,0           | 80,3         | ,557                | ,732      |
| SpO <sub>2</sub> (%) | ,703  | ,047      | <b>,000</b> | <b>87,5</b>    | 66,7           | 23,6         | ,612                | ,795      |

\*Area Under The Curve (AUC): Eğri altında kalan alan



**Şekil 6.** Parametreler ile İnvaziv Mekanik Ventilasyon Alma Durumlarının Tahmininin ROC eğrisi

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde COVID-19 hastalığının tanımlanmasından bu yana dört yıl geçmiş olsa da morbidite ve mortalite devam etmektedir. Salgın önlemlerinin azalması, global düzeyde aşılama çalışmalarının yetersizliği, mutant varyantların gelişmesi nedeniyle COVID-19 hala gündemimizde önemli yer kaplamaktadır. Hastaneye başvuru anında hastalığın ciddiyetini belirlemek hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle mortalite ve prognozu belirleyen somut parametrelere gereksinim vardır. Klinik pratikte kullandığımız başta IL-6 olmak üzere biyokimyasal veya hematolojik parametrelerin yanı sıra olguların demografik ve klinik verileriyle hastaların mortalite ve prognozlarını öngörmenin önemli olduğunu düşünüyoruz.

Yapılan çalışmalarda COVID-19 pnömonisinde prognoz ve mortaliteyi etkileyen birçok etken bulunmaktadır. Cinsiyetle COVID-19 ilişkisini araştıran çalışmalarda ABD’de hospitalize edilen hastaların %60’nın erkek olduğu bildirilirken yapılan bir başka meta-analizde YBÜ’ne gidiş ve ölüm riskinin erkek hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (29,97).

Ayrıca yaşın artmasıyla hastaneye ve YBÜ’ne yatış ile ölüm riskinin de arttığı bildirilmektedir (98). Çalışmamızda da yatan hastaların %64.4 (n=130) erkek hastalar oluşturmaktaydı. Ancak cinsiyet ve ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ( $p=0.224$ ). Bununla birlikte ileri yaş, mortalite durumu ile korelasyon gösteriyordu ( $p=0.002$ ). Bu durum çalışmalarda kadınlarda erkeklere göre CD4+ T hücrelerinin sayısının fazla olması, daha baskın CD8+ T hücre aktivitesi ve antijene yönelik immün sistem cevabının olması ile açıklanabilir (99). Yaş ilerledikçe de ölüm riskini artması komorbiditelerin artmasıyla açıklanabilir.

Geniş hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada hastalarda en sık görülen komorbiditelerin HT, DM ve kardiovasküler hastalıklar olduğu görülmüştür. Mortaliteyle ilişkisi olan hastalıklar ise KBY, HT, kardiyovasküler hastalıklar, KOAH ve diğer solunum yolu hastalıkları olarak saptanmıştır (100). Çalışmamızda ise en sık görülen komorbiditeler sırasıyla HT, DM ve KOAH idi. Ancak analizlerimiz, yalnızca İAH’nın ölüm ile ilişkili olduğunu gösterdi. Bu durumda göğüs hastalıkları referans

merkezi olmamızdan kaynaklandığını, hasta popülasyonumuzun daha çok solunum yolu ilişkili hastalıklardan oluşmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

COVID-19 hastalarında en sık karşılaşılan semptomlar sırasıyla öksürük, ateş ve dispnedir (101). Bizim çalışmamızda ise en sık görülen semptomun dispne olduğu görülmüştür. Dispneyi sırasıyla öksürük ve ateş takip etmektedir. Dispne ve öksürüğün daha ön planda olmasının nedeni göğüs hastalıkları ilişkili hastaların kurumumuza daha sık başvurusu olduğu düşünülmüştür.

Araştırmalar, İMV ve YBÜ ihtiyacı olan hastalarda ölüm riskinin arttığını göstermektedir (102–104). Kim ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde; COVID-19 hastalarının %21'inin YBÜ yatışı olduğu, ölenler içerisinde ise %71'inin YBÜ ihtiyacı olduğu görülmüştür. NİMV alan hastaların oranı %3, İMV alan hastaların oranı %19 olduğu ve ölen hastaların %59'unun İMV ihtiyacı olduğu saptanmıştır (20). Çalışmamızda ise hastaların %27'sinin YBÜ'de takip edildiği; %6.9'unun NİMV, %22'sinin ise İMV gereksinimi olduğu saptanmıştır. Ölen hastaların %97.2'sinin YBÜ yatışı olduğu ve ölen hastalar içerisinde İMV ve YBÜ ihtiyacının anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Kim ve ark. çalışmasıyla benzer tarihlerde yapılan çalışmamızda YBÜ'ne yatış oranlarının benzer olmasına karşın; onların servis mortaliteleri bizim ise YBÜ mortalitemiz görece fazlaydı. Bu da bizim hastaları YBÜ endikasyonunu erken fark etmemizden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda hastaların yatış anında parmak ucu oksijen satürasyon ortalaması  $SpO_2$   $87,85 \pm 9,40$  olarak ölçülmüştür. Ölen hastaların ortalama  $SpO_2$  değeri ise  $84,19 \pm 8,52$ 'dir. Çalışmamız, yatış anında ölçülen oksijen satürasyonunun %87.5'ten az olmasının mortalite (AUC: 0.702; %87.5 duyarlılık; %66.7 özgüllük;  $p < 0.000$ ), YBÜ'ne gidiş (AUC: 0.700; %60 duyarlılık; %21.9 özgüllük;  $p < 0.000$ ) ve İMV gereksinimi (AUC: 0.703; %66.7 duyarlılık; %23.6 özgüllük;  $p < 0.000$ ) riskini arttırdığı göstermiştir. Araştırmacılar, özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan COVID-19 olgularında dispne olmaksızın hipoksi geliştiğini bildirmiş ve bu durum “mutlu/sessiz hipoksi” olarak adlandırılmıştır (105,106). Bu nedenle dispne semptomu olamasa bile olguların oksijen satürasyon takibinin önemli olduğunu çalışmamız da vurgulamaktadır. Basit parmak ucu ölçümü girişimsel olmayan, pratik ve yol gösterici bir yöntem olsa da oksijenizasyon izleminde arteriyel kan gazı altın standart olarak

kabul edilmektedir. Çalışmalarda da parsiyel oksijen basıncı ölçümleri ile mortalite ilişkisi bildirilmektedir. Xie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada satürasyonun %90.5'in altında olan hastalarda mortalite riskinin arttığı görülmüşken, başka bir çalışmada %92'nin altında satürasyonun YBÜ riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (107,108)

Geniş hasta popülasyonunda yeni yapılan bir çalışmada hayatta kalanlara oranla ölen hastalarda; CRP, D-dimer, prokalsitonin, ferritin, nötrofilin yüksek olduğu ve plateletin düşük olduğu görülmüştür (109). Başka bir çalışmada ise D-dimer ve lenfopeninin mortalite ile ilişkili olduğu bulunurken, bunlara ek olarak CRP ve ferritin yüksekliğinin ARDS riskini arttırdığı saptanmıştır. (110)

Bizim çalışmamızda ise CAO, prokalsitonin fibrinojen yüksekliği, lenfopeni ve nötrofil mortalite ile ilişkili bulunurken; bu parametrelerin yanısıra albümin, CRP ve D-dimer YBÜ yatışı ile ilişkilidir. Fibrinojen değeri 668 mg/dl üzerinde olan hastalarda mortalite riskinin arttığı; 654.5 mg/dl üzerinde olan hastalarda ise YBÜ riskinin arttığı belirlenmiştir. Nötrofil sayısı  $6.525 \times 10^3/\text{ul}$ 'den yüksek hastalar da YBÜ yatışı açısından riskli bulunmuştur.

CRP ve albümin düzeyleri, özellikle kritik hastalık takibinde ayrı ayrı kullanılmaktadır. Ancak, CRP/Albümin oranının (CAO) sepsis veya septik şok hastalarının 90 günlük mortalite tahmininde yalnız CRP'ye göre daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (111,112). Bizim çalışmamızda ise İMV ihtiyacı için CAO'nın Odds oranını 4.095 kat (OR:4.905, %95CI:1.342-17.93, p=0.016) bulunması dikkat çekicidir. Çalışmamız, kolay ve ucuz bir yöntem olan CAO'nın olarak prognoz göstergesi olarak günlük pratikte daha sık kullanılabilir olduğunu ortaya koymuştur.

Olguların FiO<sub>2</sub> gereksinimleri, uzayan yatış süresi, mortalite, YBÜ'ne gidiş, İMV uygulanma sıklığı ile beklendiği gibi korelasyon gösteriyordu. Aynı şekilde CAO, prokalsitonin, fibrinojen, lenfosit, nötrofil düzeyi ve NLO, mortalite, yoğun bakıma gidişi, mekanik ventilasyon sıklığı ile korele olarak saptandı. Ancak bunlar orta ve düşük düzeyde istatistiksel anlamdaki korelasyonlardı. Enfeksiyon parametrelerini yüksekliği ko-enfeksiyon göstergesi olabileceği gibi COVID-19'un yaptığı enflamasyon sonucu da olabilir. Ancak çalışmamızda bakteriyel enfeksiyon

etiyojisine yönelik verilerimiz eksik olması nedeniyle bu anlamda kesin bir sonuca ulaşamamaktadır. Langford ve arkadaşlarının kritik COVID-19 hastalarında etiyoji saptayarak yaptıkları çalışmada bakteriyel ko-enfeksiyon oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (113). Ko-enfeksiyon gelişmesi, COVID-19’da hem mortalite hem YBÜ riskini arttırmaktadır (114).

Konağın kontrolsüz proinflatuar sitokin salınımı ile oluşan ve ARDS, çoklu organ yetmezliği veya ölümle sonuçlanabilen sitokin fırtınasında IL-6 anahtar rol oynar. Çalışmalar, COVID-19 hastalarında, IL-6 seviyelerinin kritik hastalarda daha yüksek olduğunu göstermiştir(115–118). IL-6 seviyelerinin ölçümü prognoz açısından anlamlı olmakla beraber, klinisyenin tedavi rejimini belirlemede önem teşkil eder. Sitokin seviyelerinin yüksek olduğu durumlarda tosilizumab gibi immünomodülatör ajanların kullanımı önerilmektedir(119,120).

Herold ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artmış IL-6 düzeyleri, mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkili bulunmuş ve 80pg/ml üzerinde değere sahip olan hastalarda solunum yetmezliği ihtimalinin arttığı saptanmıştır (4). Yakın zamanda yayınlanan bir araştırmaya göre, mortalite ve YBÜ’ne gidiş riskinde 40 pg/ml (%57.1 duyarlılık; %40.2 özgüllük;  $p=0.06$ ) değeri, IL-6 için cut-off olarak hesaplanmıştır. IL-6 değeri yüksek hastalarda, YBÜ ve İMV oranının arttığı, yatış süresinin uzadığı ve mortalite ihtimalinin arttığı görülmüştür (121).

Literatür ile benzer şekilde, bizim çalışmamızda da IL-6 yüksekliğinin mortalite, YBÜ’ne gidiş, İMV gereksinimi, FiO<sub>2</sub> ihtiyacı ve yatış süresi ile korele olduğu saptandı. Analizlerimizde IL-6’nın mortalite ihtimali açısından cut-off değerinin 58.73 pg/ml (AUC: 0.633; %63.9 duyarlılık; %81.9 özgüllük;  $p<0.013$ ), YBÜ’ne gidiş için 49.085 pg/ml (AUC: 0.686; %58.9 duyarlılık; %79.5 özgüllük;  $p<0.000$ ), İMV gereksinimi için 58.415 pg/ml (AUC: 0.663; %64.4 duyarlılık; 82.2 özgüllük;  $p<0.001$ ) olduğunu gösterdi. Diğer çalışmalara göre mortalite sayımızın az olması, özgüllük ve duyarlılık değerlerinin düşük saptamamamızın nedeni olabileceği düşünüldü.

Çalışmamız bazı açılardan kısıtlamalar taşımaktadır. Bir branş hastanesi olmamız, özellikle komorbid hastalıklar açısından heterojen bir hasta grubuna ulaşmamıza engel olmuş olabilir. Buna ek olarak uygulanan tedaviler farklılık

göstermektedir ve çalışma aşılama programlarının yeni başladığı dönemde yapılmıştır. Aşılama ve toplumsal bağışıklık nedeniyle mortalite oranları değişiklik gösterebilir. Bununla birlikte hastaların tedavi rejimleri, aşılama durumları ve hastalık ciddiyetinin de dahil edilerek mortalite ile karşılaştırıldığı yeni çalışmalara, çalışmamız temel oluşturmaktadır.



## 6. SONUÇ

Çalışmamız IL-6'nın mortalite ve prognoz tahmini için bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Çok yüksek duyarlılıkta olmasa da IL-6'nın 58,73 pg/ml'den yüksek olması mortalite, 58,415 pg/ml'den yüksek olması İMV, 49.085 pg/ml'den yüksek olması YBÜ riskini arttırmaktadır. Cinsiyetler açısından bakıldığında erkek hastalarda mortalite oranı daha yüksektir. Göğüs hastalıkları hastanesi özelinde ele aldığımız araştırmamızda komorbiditeler açısından değerlendirdiğimizde, İAH olan olguların COVID-19 enfeksiyonunda mortalite riski daha yüksektir. IL-6, fibrinojen, SpO<sub>2</sub> düzeyleri mortalite, YBÜ ve İMV gereksinimi açısından prediktif ortak parametrelerdir. Ek olarak nötrofili varlığı YBÜ gereksinimi açısından öngörü sağlamaktadır. CAO ve D-dimer düzeyi yüksek olan olgular ise daha fazla İMV'a maruz kalmıştır. Daha ucuz ve kolay ulaşım sebebiyle CAO'nın prognoz göstergesi olarak kullanılabilir olması öne çıkmıştır. Bununla birlikte pratikte kullandığımız parametrelerle COVID-19 enfeksiyonunda prognozu öngörmek olası olduğunu çalışmamız somutlaştırmıştır. En başarılı parametre ise oksijen satürasyonudur. Nitekim %87.5 altındaki değerlerin mortalite ve solunum yetmezliği riskinde artışa sebep olduğu saptanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*. 2020 May 1;130(5):2620–9.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
3. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. Vol. 53, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Elsevier Ltd; 2020. p. 13–24.
4. Herold T, Jurinovic Phd V, Arnreich C, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, Klein M, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>
5. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Vol. 5, *Nature Microbiology*. Nature Research; 2020. p. 536–44.
6. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 424–32.
7. Tanriverdi ES, Otlu B. COVID-19 Etkeninin Özellikleri. *Milrobiyoloji ve COVID-19* [Internet]. 2020;1:7–14. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/343700025>
8. Finlay B. Brett, H. See Raymond, Brunham Robert C. Rapid response research to emerging infectious diseases: lessons from SARS. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(July).

9. Wenjie Tan, Xiang Zhao, Xuejun Ma, Wenling Wang, Peihua Niu, Wenbo Xu, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019–2020. *CCDC Weekly*. 2020 Apr;2(4).
10. [www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019](http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019) [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 27]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
11. Bilgiler G, Tani VE, Danışma B, Çalışması K. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU).
12. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 May 1;55(5).
13. Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 914–24.
14. Gabriel MAM, Cuadrado I, Blanca |, Fernández Á, Ersilia |, Carrasco G, et al. Multicentre Spanish study found no incidences of viral transmission in infants born to mothers with COVID-19. *Acta Paediatr* [Internet]. 2020;109:2302–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.15474>
15. Li DQ, Guan X, Wu P, Wang X, Cowling DB, Yang B, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *Public Health*. 2020;13:1199–207.
16. Zhang ZJ, Che TL, Wang T, Zhao H, Hong J, Su Q, et al. Epidemiological features of COVID-19 patients with prolonged incubation period and its implications for controlling the epidemics in China [Internet]. Vol. 21, *BMC Public Health* . 2021. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12337-9>

17. Dhungel B;, Rahman ;, Rahman MM;, Bhandari AKC;, Le PM;, Biva NA;, et al. Basic Reproduction Number of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:11613.
18. Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020–March 2021. *Prev Chronic Dis*. 2021;18:1–13.
19. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Vol. 74, *Pneumologie*. Georg Thieme Verlag; 2020. p. 640.
20. Kim L, Garg S, O’Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clinical Infectious Diseases*. 2021 May 1;72(9):E206–14.
21. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2020 Nov 6;69(44):1641–7. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/cases-updates/case->
22. Moore KM, Suthar MS. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jan 29;538:180–6.
23. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. Vol. 54, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Elsevier Ltd; 2021. p. 12–6.

24. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARSCoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. Vol. 17, PLoS Medicine. Public Library of Science; 2020.
25. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, Khatami A, J. Turner R, Mansournia MA, et al. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. Microb Pathog. 2020 Oct 1;147.
26. COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 27]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf>
27. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. Modern Pathology. 2020 Jun 1;33(6):1007–14.
28. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2020 May 1;15(5):700–4.
29. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020 May 26;323(20):2052–9.
30. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.

31. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. Vol. 314, *Atherosclerosis*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 58–62.
32. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. Vol. 9, *Frontiers in Public Health*. Frontiers Media S.A.; 2021.
33. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 298, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2021. p. E70–80.
34. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021 Jan 1;113(1):45–57.
35. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Vol. 17, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research; 2020. p. 259–60.
36. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Vol. 87, *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press Inc.; 2020. p. 18–22.
37. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683–90.
38. Atak Yücel A., Bayrakal V., Baskın H. Sitokin Fırtınası ve COVID-19. *İmmünoloji ve COVID-19*. Ankara; 2020. p. 15–21.
39. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and

- immunopathology. Vol. 39, *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag; 2017. p. 529–39.
40. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. Vol. 215, *Clinical Immunology*. Academic Press Inc.; 2020.
  41. Kurtuluş M, Pirim İ. COVID-19 and Cytokine Storm. *Forbes Journal of Medicine*. 2020;1(3):55–60.
  42. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1033–4.
  43. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507–13.
  44. Johnson DE, O’Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. Vol. 15, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 234–48.
  45. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Oct 1;6(10).
  46. Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, Tan Y, et al. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. *medRxiv* [Internet]. 2020 Mar 31; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>
  47. Tseng CTK, Perrone LA, Zhu H, Makino S, Peters CJ. Severe Acute Respiratory Syndrome and the Innate Immune Responses: Modulation of Effector Cell Function without Productive Infection 1. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2005 Jun 15;174(12):7977–7085. Available

from: <http://journals.aai.org/jimmunol/article-pdf/174/12/7977/1193893/7977.pdf>

48. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a Potential Biomarker of COVID-19 Progression. *Med Mal Infect.* 2020;50:382–7.
49. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 30, *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 1–9.
50. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: A systematic review and meta-analysis. Vol. 25, *European Journal of Medical Research*. BioMed Central; 2020.
51. Liu F, Li L, Xu M da, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology.* 2020 Jun 1;127.
52. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target? Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 2280–3.
53. Yıldız K. Netosis: Nötrofilin Patojenle Savaşta Kullandığı Alternatif Savunma Yöntemi. *Türkiye Parazitoloji Derg.* 2016;40(3):158–62.
54. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and Neutrophils: The relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators of Inflammation*. Hindawi Limited; 2020.
55. Arcanjo A, Logullo J, Menezes CCB, de Souza Carvalho Giangiarulo TC, dos Reis MC, de Castro GMM, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19). *Sci Rep.* 2020 Dec 1;10(1).

56. Zheng Y, Huang Z, Yin G, Zhang X, Ye W, Hu Z, et al. Study of the lymphocyte change between COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia cases suggesting other factors besides uncontrolled inflammation contributed to multi-organ injury. medRxiv [Internet]. 2020 Mar 23; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.20024885>
57. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. Springer Nature; 2020.
58. Alkhatip AA, Kamel MG, Hamza MK, Farag EM, Yassin HM, Elayashy M, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Mol Diagn. 2021;21(5):505–14.
59. Yıldız M, Uzel Şener M, Kavurgacı S, Öztürk A, Öztürk FÖ, Çiçek T. Nötrofil/ Lenfosit Oranının COVID-19’da Mortaliteyi Belirlemedeki Rolü. Journal of İzmir Chest Hospital. 2022;36(1):7–13.
60. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Vol. 99, Annals of Hematology. Springer; 2020. p. 1205–8.
61. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020 Jun 1;18(6):1469–72.
62. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. Vol. 69, Inflammation Research. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 1181–9.
63. Chilimuri S, Sun H, Alemam A, Mantri N, Shehi E, Tejada J, et al. Predictors of mortality in adults admitted with COVID-19: Retrospective cohort study from New York City. Western Journal of Emergency Medicine. 2020;21(4):779–84.

64. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Vol. 58, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter; 2020. p. 1021–8.
65. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Vol. 76, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 428–55.
66. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. Vol. 39, *Clinical Rheumatology*. Springer; 2020. p. 2085–94.
67. Telci L. Yoğun Bakımda Human Albumin Kullanımı. *Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2005;3(2).
68. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar 1;63(3):364–74.
69. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020 Aug 1;296(2):E72–8.
70. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (covid-19) pneumonia: A multicenter study. *American Journal of Roentgenology*. 2020 May 1;214(5):1072–7.
71. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Relationship to duration of infection. Vol. 295, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2020. p. 685–91.

72. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. 2020.
73. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, van Ufford HQ, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020 Aug 1;296(2):E97–104.
74. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 27]. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/publications-detail/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
75. Ek P, Böttiger B, Dahlman D, Hansen KB, Nyman M, Nilsson AC. A combination of naso- and oropharyngeal swabs improves the diagnostic yield of respiratory viruses in adult emergency department patients. *Infect Dis*. 2019 Apr 3;51(4):241–8.
76. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1843–4.
77. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021 Jan 1;49(1):21–9.
78. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020 Sep 1;92(9):1518–24.
79. Castro R, Luz PM, Wakimoto MD, Veloso VG, Grinsztejn B, Perazzo H. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2020 Mar 1;24(2):180–7.

80. Kim AY, Gandhi RT. COVID-19: Management in hospitalized adults [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2022 Dec 10]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid-19%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#disclaimerContent](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid-19%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#disclaimerContent)
81. Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, Campochiaro C, Della-Torre E, de Luca G, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021 Apr 1;3(4):e253–61.
82. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Feb 11;384(6):497–511. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184>
83. Focosi D. Molnupiravir: From Hope to Epic Fail? *Viruses*. 2022 Nov 19;14(11).
84. Butler CC, Richard Hobbs F, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): preliminary analysis from the United Kingdom randomised, controlled open-label, platform adaptive trial [Internet]. SSRN. 2022 Nov [cited 2022 Dec 10]. Available from: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4237902>
85. Aletreby W, Abdulrahman B, Mady A, Al-Odat M, al Tayar A, Rana MA, et al. Favipiravir Efficacy and Safety For The Treatment Of Severe Coronavirus 2019. A Retrospective Study. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2022 Jun 21;34(3):397–402.

86. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
87. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2020 Oct 24;396(10259):1345–52.
88. Eroğlu E, Tarakçı A, Çölkesen F, Şengöz M, Kacar F, Özdemir Ş. COVID-19 Hastalarında Lopinavir/Ritonavir ve Favipravir Deneyimi. *Journal of Contemporary Medicine*. 2020 Dec 30;10(4):642–6.
89. Corticosteroids for COVID-19 [Internet]. WHO. 2020 [cited 2022 Dec 10]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
90. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J v., Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;324(13):1330–41.
91. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2049–59.
92. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Aug 4;324(5):460–70.
93. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled,

- open-label, platform trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec 1;9(12):1419–26.
94. Butler CC, Dorward J, Yu LM, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *The Lancet*. 2021 Mar 20;397(10279):1063–74.
  95. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, Chen C, Ruder K, Zhong L, et al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients with SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021 Aug 10;326(6):490–8.
  96. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Nov 19;383(21):2030–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022926>
  97. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jan 4];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298944/>
  98. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jan 4];11(1):e044640. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/1/e044640>
  99. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul 1;20(7):442–7.

100. Fang X, Li S, Yu H, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020;12(13):12493–503.
101. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. Vol. 3, *JAMA network open*. NLM (Medline); 2020. p. e2012270.
102. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jan 6];159(2):524–36. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369220349060/fulltext>
103. Lim ZJ, Subramaniam A, Reddy MP, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):54–66.
104. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2021.
105. Dhont S, Derom E, van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res* [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2023 Jan 5];21(1):1–9. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01462-5>
106. Bepouka B, Odio O, Mayasi N, Longokolo M, Mangala D, Mandina M, et al. Prevalence and Outcomes of COVID –19 Patients with Happy Hypoxia: A Systematic Review. Vol. 15, *Infection and Drug Resistance*. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 5619–28.

107. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020 Jun 1;95(6):1138–47.
108. Shah S, Majmudar K, Stein A, Gupta N, Suppes S, Karamanis M, et al. Novel Use of Home Pulse Oximetry Monitoring in COVID-19 Patients Discharged From the Emergency Department Identifies Need for Hospitalization. *Academic Emergency Medicine.* 2020 Aug 1;27(8):681–92.
109. Gromadziński L, Żechowicz M, Moczulska B, Kasprzak M, Grzelakowska K, Nowek P, et al. Clinical Characteristics and Predictors of In-Hospital Mortality of Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *J Clin Med.* 2023 Jan 1;12(1).
110. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):934–43.
111. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *PLoS One.* 2013 Mar 12;8(3).
112. Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, et al. The C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of mortality in critically ill patients. *J Clin Med.* 2018 Oct 1;7(10).
113. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020 Dec 1;26(12):1622–9.
114. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2021 May 1;16(5 May).

115. Sun H, Guo P, Zhang L, Wang F. Serum interleukin-6 concentrations and the severity of COVID-19 pneumonia: A retrospective study at a single center in Bengbu City, Anhui Province, China, in January and February 2020. *Medical Science Monitor*. 2020;26.
116. Liu Z, Li J, Chen D, Gao R, Zeng W, Chen S, et al. Dynamic Interleukin-6 Level Changes as a Prognostic Indicator in Patients With COVID-19. *Front Pharmacol*. 2020 Jul 17;11.
117. Sun H, Guo P, Zhang L, Wang F. High serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with COVID-19. *Mol Immunol*. 2020 Dec 1;128:64–8.
118. Liu X, Wang H, Shi S, Xiao J. Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: A systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 1–9.
119. Afra K, Chen LYC, David Sweet D. Tocilizumab for hospitalized patients with COVID-19. *CMAJ*. 2021 Apr 12;193(15):521.
120. Pelaia C, Calabrese C, Garofalo E, Bruni A, Vatrella A, Pelaia G. Therapeutic role of tocilizumab in sars-cov-2-induced cytokine storm: Rationale and current evidence. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021. p. 1–16.
121. Jain V, Kumar P, Panda PK, Suresh M, Kaushal K, Mirza AA, et al. Utility of IL-6 in the Diagnosis, Treatment and Prognosis of COVID-19 Patients: A Longitudinal Study. *Vaccines (Basel)*. 2022 Oct 24;10(11):1786.
122. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. Vol. 11, *Viruses*. MDPI AG; 2019.