



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİğİ**

**COVID-19 NEDENİYLE YOğUN BAKIMA ALINAN DİYABETES
MELLİTUS TANILI HASTALARIN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sümeyra CEYLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİğİ**

**COVID-19 NEDENİYLE YOğUN BAKIMA ALINAN DİYABETES
MELLİTUS TANILI HASTALARIN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sümeyra CEYLAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veysel ERDEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Anestezi uzmanı olmak için geçirdiğim bu meşakatli asistanlık, pandemi ve tez hazırlama sürecinde tecrübe ve deneyimlerini anlayışla benimle paylaşan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Veysel ERDEN'e,

Tecrübesiyle, bilgisiyle ve dostluğuyla iyi hekimliğin inceliklerini benimle paylaşan hocam Doç. Dr. F. Yeşim Abut'a,

Asistanlık ve tez sürecinde sevgisi ve bilgisiyle yardımlarını ve dostluğunu esirgemeyen yoğun bakım Uz. Dr. Ayşenur Soytürk'e,

Uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi, deneyim ve samimiyetlerini benimle paylaşan uzman ablalarım ve abilerime,

Uzmanlık eğitimim ve pandemi süresince her zorlu durumun altından beraber kalktığımız önce arkadaşım sonra meslektaşlarım olarak tüm canım asistan doktorlara,

Çalışma şartlarımızı samimiyetleri ve çalışkanlıklarıyla keyiflendiren tüm anestezi teknikerlerine, yoğun bakım hemşirelerine, sekreter ve diğer sağlık çalışanlarına,

Hayatım boyunca beni destekleyen, yardımlarını esirgmeden her zorlandığımda yanımda olan canım anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz sevgi ve saygıyla teşekkür ederim.

İSTANBUL/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. COVID-19.....	1
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etiyoloji.....	2
2.1.3. Risk faktörleri.....	3
2.1.4. Semptom & Klinik	3
2.1.4.1. Asemptomatik enfeksiyon	4
2.1.4.2. Hafif ve orta COVID-19 (%80-90).....	4
2.1.4.3. Şiddetli /kritik COVID-19	4
2.1.5. İmmün Yanıt	5
2.1.6. Bulgular ve Tanı.....	7
2.1.6.1. Radyolojik Bulgular.....	8
2.1.6.2. Laboratuvar Bulguları.....	8
2.1.6.2.1. Tam kan sayımı.....	9
2.1.6.2.2. NLR (nötrofil-lenfosit oranı) ve PLR (platelet lenfosit oranı).....	9
2.1.6.2.3. Koagülasyon parametreleri	10
2.1.6.2.4. D-dimer	10
2.1.6.2.5. İnterlökin-6 (IL-6).....	10
2.1.6.2.6. CRP	11
2.1.6.2.7. Prokalsitonin	11
2.1.6.2.8. Ferritin	11
2.1.6.2.9. Kreatin kinaz (CK).....	12
2.1.6.2.10. Laktat dehidrogenaz (LDH).....	12
2.1.6.2.11. AST ve ALT	12

2.1.6.2.12. Kreatinin ve Üre.....	12
2.1.7. Tedavi.....	13
2.1.8. COVID-19 Komplikasyonlar	16
2.1.8.1. Pulmoner komplikasyonlar	16
2.1.8.2. Tromboembolik komplikasyonlar.....	17
2.1.8.3. Kardiyak komplikasyonlar.....	17
2.1.8.4. Renal komplikasyonlar	18
2.1.8.5. Romatolojik komplikasyonlar	19
2.1.8.6. Nörolojik kompliyasyonlar	19
2.2. DİYABETES MELLİTUS	20
2.2.1. Epidemiyoloji.....	20
2.2.2. DM tanı	21
2.2.2.1. Prediyabet	22
2.2.3. DM-Etiyoloji.....	23
2.2.4. Sınıflandırma.....	23
2.2.4.1. TİP1 DM.....	23
2.2.4.2. Tip 2 DM	24
2.2.4.3. Diğer Spesifik Tipler	24
2.2.4.4. Gestasyonel DM (GDM)	26
2.2.5. DM- Tedavi ve glisemik hedefler	26
2.2.6. Diyabetes mellitus komplikasyonları	27
2.2.6.1. Akut Komplikasyonlar.....	28
2.2.6.1.1. Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum	28
2.2.6.1.2. Laktik asidoz.....	29
2.2.6.2. Kronik komplikasyonlar	30
2.2.6.2.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar:.....	30
2.2.6.2.2. Periferik arter komplikasyonları	31
2.2.6.2.3. Serebrovasküler komplikasyonlar.....	31
2.2.6.2.4. Diyabetik Retinopati	31
2.2.6.2.5. Diyabetik nefropati	31
2.2.6.3. Diyabetik nöropati	32
2.2.7. Diyabetes mellitus ve yoğun bakım takibi	32
2.2.8. Diyabetik hastalarda glukokortikoid kullanımı.....	33

2.2.9. Diyabetes mellitus ve enfeksiyon & Covid-19	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1. Çalışmanın Türü ve Tasarımı	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA.....	52
6. KAYNAKÇA.....	57



KISALTMALAR

DM	: Diyabetes mellitus
COVID-19	: Coronavirus Disease-2019
WBC	: Beyaz küre
Hb	: Hemoglobin
PLT	: Platelet
CRP	: C-Reaktif protein
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
CK	: Kreatin kinaz
IL-6	: İnterlökin -6
IL-2	: İnterlökin-2
IL-12	: İnterlökin-12
HT	: Hipertansiyon
RNA	: Ribonükleik asit
SARS	: Şiddetli akut solunum sendromu virüsü
MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
IgM	: İmmünglobülin M
IgG	: İmmünglobülin G
IgA	: İmmünglobülin A
BT	: Bilgisayarlı tomografi
NLR	: Nötrofil-lenfosit oranı
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
AKI	: Akut renal injury
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
RRT	: Renal replasman tedavisi
CRRT	: Sürekli renal replasman tedavisi
ADA	: Amerikan diyabet derneği
IDF	: Uluslararası diyabet fedaresyonu
BAG	: Bozulmuş açlık glikozu
BGT	: Bozulmuş glikoz toleransı

OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
APG	: Açlık plazma glukozu
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
GLP-1	: Glukoz like peptid
GIP	: Glikoz bağımlı insülinotropik peptid
MODY	: Maturity onset diabetes of young
OAD	: Oral antidiyabetik ilaç
HHD	: Hiperosmolar hiperglisemik durum
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
eGFR	: Glomeruler filtrasyon hızı
IFN	: Interferon
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
HbA1c	: Hemoglobin-A1c
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
AKS	: Akut koroner sendrom
KAH	: Koroner arter hastalığı
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği zemininde akut böbrek yetmezliği
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
BKI	: Vücut kitle indexi
PCR	: Union International Contre le Cancer / Uluslararası Kanser Savaş Birliği
DSÖ/WHO	: World Health Organization / Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demografik veriler	37
Tablo 2. Genel hasta verileri	38
Tablo 3. Laboratuvar değerleri	39
Tablo 4. Mortalite verileri	40
Tablo 5. Laboratuvar verileri ve mortalite ilişkisi -1	42
Tablo 6. Laboratuvar değerleri ve mortalite ilişkisi-2.....	44
Tablo 7. Kültürde üreme ve mortalite ilişkisi.....	45
Tablo 8. DM ve COVID-19 komplikasyonlarının mortalite ile ilişkisi	45
Tablo 9. Regresyon analizi ve mortalite.....	46
Tablo 10. Demografik veriler ve pulse steroid ilişkisi	47
Tablo 11. Steroid ve laboratuvar ilişkisi-1	48
Tablo 12. Steroid ve laboratuvar ilişkisi-2	50
Tablo 13. Kortikosteroid alan gruplarda komplikasyonlar.....	51

ÖZET

Amaç: Koronavirüs hastalığı (COVID-19), yeni keşfedilen bir koronavirüs suşunun (SARS-CoV-2) neden olduğu süper bulaşıcı bir hastalıktır. Covid-19; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 de pandemi olarak ilan edilmiştir. Dünyada milyonlarca insanın enfekte olduğu bu enfeksiyonda özellikle ileri yaş ve komorbiditesi olan hastalarda (hipertansiyon, diyabet ve obezitesi daha yüksek komplikasyon, mortalite ve morbiditeye neden olduğu bilinmektedir. Benzer durum daha önce SARS ve MERS virüslerinde de görülmekle birlikte diyabet daha yüksek hastaneye yatış oranına ve artmış mortaliteye sebep olmuştur. Bu araştırmada; yoğun bakımda tedavi alan diabetes mellitus tanılı hastaların tanı anında mevcut komorbiditeleri, takipte laboratuvar ve kültür sonuçları, gelişen komplikasyonlar, insülin infüzyon ihtiyacı, tedavi modalitesindeki farklılıkların, mortaliteyi nasıl etkilediği araştırıldı.

Materyal ve Metot: Covid-19 enfeksiyonu sebebi ile yoğun bakımda takip edilen 113 diyabetes mellitus hastasının retrospektif olarak WBC(beyaz küre), Hb(hemoglobin), PLT(trombosit), nötrofil, lenfosit, CRP (c-reaktif protein), üre, kreatinin, ALT(alanin aminotranferaz), AST(aspartat transaminaz), LDH(laktat dehidrogenaz) ,kreatin kinaz(CK), ferritin, IL-6(interlökin-6), prokalsitonin, D-dimer, fibrinojen, HbA1c(hemoglobin-A1c) değerleri, kültür üreme sonuçları, diyabet komplikasyonları, Covid-19 komplikasyonları, steroid dozları, insülin ihtiyaçları ve mortaliteye katkıları değerlendirildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorow simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-whitney-u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanamadığında fischer test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı.

Bulgular: Mortalite açısından cinsiyet farkı gözlenmedi. Tanı anında ek komorbidite olarak KOAH tanısı olan hastaların mortalitesi daha düşük seyretmekteydi. Diyabetle birlikte olan diğer komorbiditeler (hipertansiyon, SVO, kronik böbrek rahatsızlığı, İKH, hipotriodi) arasında mortalite açısından farklılık

gözlendi. Mortal seyreden grupta geliş ve son nötrofil, NLR oranı, geliş ve son LDH, son: üre, kreatin, CRP, WBC, ALT, AST, CK, ferritin, d-dimer, kreatin değerlerinin yüksekliği- lenfosit ve hemogram düşüklüğü mortalite ile birlikteydi. Yüksek prokalsitonin, kan ve trakea kültürlerinde üreme ve ABY gelişimi mortal seyreden grupta daha sık görülmekteydi. Pulse steroid alan grupta anlamlı mortalite saptanmıştır. Hastaların insülin infüzyonu almaları veya almamaları mortaliteye katkı açısından anlamsız bulunmuştur.

Sonuç: Diğer komorbiditelerinden ve kortikosteroid tedavi dozundan bağımsız olarak diyabetli COVID-19 hastalarının çoğu hiperglisemik seyretmiştir. Hiperglisemi diyabet hastasının dengeli halini bozan ve diğer komplikasyonları tetikleyen ana bozukluktur. Diyabetin bağışıklık yanıtının bozulması ve trombotik olaylara yatkınlığı artırırken COVID-19'un yarattığı hiperimmün yanıt ve endotelit diyabetli hastalarda kötü prognoz ve artmış mortaliteye yol açmaktadır. Tam kan sayımı, akut faz reaktanları, koagülasyon parametreleri anlamlı veriler sağlamaktadır ve diyabetli hastaların yönetiminde ve prognozunda yol gösterici olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Covid-19, Diyabetes mellitus, mortalite, yoğun bakım

ABSTRACT

Objective. Coronavirus disease (COVID-19) is a super contagious disease caused by a newly discovered coronavirus strain (SARS-COV-2). Covid-19 was declared a pandemic by the World Health Organization (DSO) on March 11, 2020. In this infection, where millions of people worldwide are infected, it is known that it causes higher complications, mortality and morbidity, especially in patients with advanced age and comorbidity (hypertension, diabetes and obesity). A similar situation has already been seen in SARS and MERS viruses. Diabetes mellitus has caused a higher hospitalization rate and increased mortality. In this study, diabetic patients who have been treated in intensive care unit has been investigated. In this study; comorbidities present at the time of COVID-19 diagnosis, laboratory tests and culture results during the follow-up, new complications, the need for insulin infusion, and the differences in the treatment modality, and their relationship with mortality were investigated.

Material and Method: Retrospectively WBC (white blood cells), Hb (hemoglobin), PLT (platelets), neutrophils, lymphocytes, 113 diabetic mellitus patients followed in intensive care due to Covid-19 infection, CRP (c-reactive protein), urea, creatinine, ALT (alanine aminotranferase), AST (aspartate transaminase), LDH (lactate dehydrogenase), creatine kinase (CK), ferritin, IL-6 (interleukin-6), procalcitonin, D-dimer, Fibrinogen, HbA1c (hemoglobin-A1c) values, culture growth results, diabetes complications, Covid-19 complications, steroid doses, insulin needs and their contribution to mortality were evaluated. Average, standard deviation, median, minimum and maximum, frequency and ratio values are used in the descriptive statistics of the data. The distribution of variables was measured by the Kolmogorov–Smirnov test. In the analysis of quantitative independent data, Independent Samples t Test, the Mann-Whitney-U test was used. In the analysis of qualitative independent data, the Fischer test was used when the analysis of independent data failed to meet the Chi-square test conditions. The level of impact was investigated by single variable and multi-variable logistics regression.

Results: There was no gender difference in morality. The morality of patients with COPD diagnosis at the time of diagnosis as an additional comorbidity was lower.

There were no differences in mortality between other comorbidities (hypertension, SVO, chronic kidney disease, IKH, hypothyroid) that were comorbid with diabetes. Mortal-group had higher results in their latest neutrophile values, NLR ratios, arrival and final LDH values, final urea, creatine, CRP, WBC, ALT, AST, CK, ferritin, d-dimer and creatinine values – and lower results in their lymphocyte and hemogram levels. Higher procalcitonin, growth in blood and tracheal aspirate cultures, and development of acute renal failure were more common in the group that was mortal. The group receiving pulse steroid has had significantly increased mortality. Whether patients receive or do not receive insulin infusions has been found to be pointless for improving mortality.

Conclusion: Most diabetic COVID-19 patients was hyperglycemic, regardless of other comorbidities and corticosteroid treatment dose. Hyperglycemia is the main disorder that disrupts the balanced state of the diabetic patient and triggers other complications. While deterioration of the immune response by diabetes and increased predisposition to thrombotic events, the hyperimmunity response induced by COVID-19 in diabetic patients and the endotelitis lead to poor prognosis and increased mortality. The whole blood count, acute phase reactants and coagulation parameters provided meaningful data and guidance to the clinicians in management and prognosis of diabetic patients.

Key words: COVID-19, diabetes mellitus, intensive care unit.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını yaşandı. Çinli bilim insanları 7 Ocak 2020' de kısa bir süre içinde bir hastadan 2019-nCoV izole etmeyi başarmışlardır. 12 Ocak 2020'de DSÖ, bu virüsü yeni koronavirus "2019-nCoV" olarak adlandırmıştır. DSÖ, 30 Ocak 2020'de bu viral salgını bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan etmiştir. 2019-nCoV'nin genom dizilimini ortaya koyulmuştur. 2019-nCoV, SARS-CoV ile genetik dizilim açısından en az %70 benzerlik gösteren grup 2B'nin bir β CoV'sidir ve SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış-tır (1,2). DSÖ tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde SARS-CoV-2'nin oluşturduğu hastalığa "coronavirus disease-19 (COVID-19)" adı verilmiş (3) ve dünyada hızla yayılması ile 11 Mart 2020 de DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir. Halihazırda 39 milyondan fazla insanı enfekte etmiştir(4). Türkiye'de resmi olarak ilk vaka yine 11 Mart 2020 de tespit edilmiştir.

Covid-19 hızlı mutasyon özelliği ile gelişmekte olan tedaviler ve aşı çalışmalarına rağmen hala milyonlarca insanı enfekte etmekte; alt solunum yolu enfeksiyonu -solunum yetmezliği ve multiorgan yetmezliğine çok hızlı gidiş göstermekte birlikte ciddiyetini sürdürmeye devam etmektedir. Enfekte olan her hasta; şiddetli hastalık olarak görülen hastaneye yatma, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi, multi-organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanan klinik seyirle karşı karşıya kalabilmektedir. Şiddetli hastalık riski enfekte her hastayı tehdit etmekte ancak ileri yaş- kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)- malignite ve diyabetes mellitus (DM) gibi komorbiditelerin kötü prognoza katkıda bulunduğu gösterilmiştir (5).

DM insülin üretimi -reseptör etkileşme mekanizmalarında defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerin metabolizmasında aksaklık yaşandığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu sonuçları olan bir metabolizma bozukluğudur (6). Tip2 DM, Türkiye nüfusunun yaklaşık %16' sını dünyada erişkinlerin yaklaşık %9 unu etkilemektedir. DM, küresel olarak giderek artan bir şekilde sağlık sorunu haline gelmekte ve çeşitli enfeksiyonlar, enfeksiyon dışı komplikasyonlar ve ölümler için kritik risk faktörü kabul edilmektedir. DM'in konakçı bağışıklığı üzerinde enfeksiyona yatkınlık ve enfeksiyon şiddeti açısından

kötü prognostik etkileri olduğu gösterilmiştir (6). DM'ye sahip olmak; genellikle enfeksiyon prognozunu kötüleştirir ve diyabetik hastalarda sepsis gelişmesi durumunda daha fazla morbidite ve mortalite görülür (7). DM, COVID-19'un prognoz ve mortalite için bir risk faktörüdür (3).

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı Üniversitesi İstanbul eğitim ve araştırma hastanesi pandemi yoğun bakım ünitesinde tedaviye alınan DM tanılı COVID-19 olgularının klinik seyirleri, laboratuvar değerleri, kan glukoz düzeyleri; insülin infüzyonu ihtiyacı, düşük ve yüksek doz glukokortikoid alma durumları, tanı anında mevcut komorbiditeleri, takipte gelişen komorbidite durumları ve mortaliteye katkıları değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

Koronavirüsler, soğuk algınlığından ağır ve akut solunum sıkıntısı sendromlarına kadar birçok klinik tablolara sebebiyet verebilen bir zarflı RNA (ribonükleik asit) virüs ailesidir. İlk olarak 2003 yılında mutasyonlar sonucunda şiddetli akut solunum sendromu (SARS), daha sonra 2012 yılında Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs (MERS-CoV) ortaya çıkmıştır (3).

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde canlı hayvan satışının da yapıldığı deniz ürünleri Pazarı ile epidemiyolojik bağlantısı tam anlaşılamayan, nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını yaşanmıştır. Çinli bilim insanları, 7 Ocak 2020'de kısa bir süre içinde bir hastadan virüs genom tespiti yapmıştır. Yeni koronavirüs salgını ilk olarak 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bildirilmiştir. Bu yeni bir zarflı RNA beta-koronavirüsünün 2019-nCoV'nin genetik dizisi 12 Ocak 2020'de DSÖ'nün kullanımına sunuldu ve 12 Ocak 2020'de DSÖ yeni koronavirüsü "2019-nCoV" olarak adlandırılmıştır(1,5,8). Daha sonra, önceki SARS-CoV ile benzerliği nedeniyle Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesince (ICTV) şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır. DSÖ, 30 Ocak 2020'de bu viral salgını halk sağlığı acil durumu olarak ilan etmiştir. 11 Şubat 2020'de DSÖ, bu hastalığı koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV-2 viral enfeksiyonu giderek daha çok ülkede tespit edilmeye başlanmıştır. DSÖ 11 Mart 2020'de COVID-19 enfeksiyonunu pandemi olarak ilan etmiştir(1).

Covid-19 vaka ölüm oranı arasındaki bilgiler net olmamakla beraber çok merkezli olarak verilerin analiz edildiği geniş ölçekli bir çalışmada yoğun bakım ihtiyacı gösteren hastalar toplam vakaların %10,2 si civarında iken mortalite %1,1 civarındadır. 80 yaş üzerindeki hastalarda bu oran %14,8'e kadar çıkmaktadır. Erkeklerde ise kadınlardan daha yüksek ölüm oranı vardır (8(9)). Covid-19 hastalığı 500 milyondan fazla enfeksiyon ve 6 milyondan fazla ölümle sonuçlanan bir hastalıktır (10). Aşılama çalışmaları sayesinde mortalite oranı gerilemiş durumdadır(11).

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünyada 535 milyon COVID-19 vakası kayıt altına alınmış olup 6,31 milyon vaka ölüm ile sonuçlanmıştır. Türkiyede ise şimdiye kadar 15,1 milyon vaka bildirilmiş olup 98,965 kişi COVID-19 sebebi ile yaşamı yitirmiştir (15 H aziran 2022 güncel verisi). Literatürde birçok çalışma covid-19 enfeksiyonu için ortalama yaş 46 olarak belirtilmekle beraber yapılan yeni çalışmalarla beraber yaş ortalaması değişmektedir. Erkeklerde (%51,8) kadınlardan daha yakalanmaktadır (10,12). % 22.9 'u ağır hastalık ve %5.6'sı mortal seyretmektedir. Her yaş grubu enfekte olabilir ancak 14 yaş ve altı çocuklarda daha az tespit edilmektedir(12). Çocuklarda çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. İmmünosupresyon, diyabet ve malignite, renal yetmezlik kritik-şiddetli Covid-19 ile en güçlü korelasyona sahiptir. İleri yaş, erkek cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon şiddetli hastalık ile yüksek düzeyde ilişkilidir (1,3,12). Gastrointestinal (bulantı, kusma, karın ağrısı) ve solunum semptomları (nefes darlığı, göğüs ağrısı) şiddetli Covid-19 ile ilişkilendirilirken, pnömoni ve multiorgan yetmezliği ağır hastalık ve mortalite ile ilişkili bulundu. Başka bir çalışmada Covid-19, enfekte kişilerin yaklaşık %23'ünde ciddi bir hastalık seyri ve yaklaşık %6'sında mortal seyretmekteydi. Yaşlanmayla beraber hem kırılabilirlik hem komorbiditeler artar (4). Hastaneye yatış ve mortal seyretme oranı yaşlı hastalarda daha yüksektir (13).

2.1.2. Etiyoloji

Koronavirüs ailesi zoonotik ve zarflı RNA virüslerdir. Çoğunlukla asemptomatik seyreder ya da soğuk algınlığı olarak prezente olup alt solunum yolu enfeksiyonuna ilerleme gösterebilir. Covid-19 da patojen kaynağı Çin halkının beslenmesinde büyük yer tutan vahşi hayvanlar olup (yarasa-fare-köpek) insanlara bulaştığı teorisi ortaya atılmıştır. Virüs hayvandan insana, insandan insana ve insandan hayvana bulaşabilir. Virüs öksürük, hapşırma gibi durumlarda aerosol-damlacık veya dokunma yolu ile yakın temas halindeki insanlara bulaşır. Virüs ağızda ve solunum yolları epitel hücrelerinde replike olur. Bulaştırıcılık prodromal fazda bulaştırıcılık artar ve hastalığın 3-5. gününde maksimum seviyeye ulaşır. Bazı hastalarda replikasyon daha uzun sürebilir (37 güne kadar olduğu bildirilmiştir). Bu sebeple asemptomatik kişiler virüsün hızla yayılmasında en önemli basamaktır.

Zarflı virüs olmasına rağmen dış ortamda, alüminyum, plastik ve çelik üzerinde günlerce kalabilir ve oral -nazal yolla bulaştırıcılığa devam edebilir. Toplu bulaşlar hastalığın yayılmasında en önemli yollarından biridir(4).

Covid-19' un sebep olduğu klinik spektrum geniştir. Covid-19 ile enfekte çoğu insan özellikle hastalığın erken evresinde hafif veya komplike olmayan bir hastalık geliştirmektedirken enfekte kişilerin %14 ile %26'sında hastaneye yatış ve ileri solunum desteği için yoğun bakım ünitesine kabul gerektiren şiddetli hastalık geçirebilir(14).

2.1.3. Risk faktörleri

Her yaş grubu insan enfekte olmakla birlikte semptomatik vakalarda hastalığın şiddeti ve sonucu, yaş, erkek cinsiyet, immünite ve komorbiditeleri göre değişir (15). 14 yaşından küçük çocuklar en az enfekte olan gruptur. Risk faktörleri hastalığın ana nedeni değildir ancak şiddetli hastalığın gelişme riskini artırabilir. COVID-19 sistemik inflamasyona, çoklu organ disfonksiyonuna ve kritik hastalığa neden olabilir(16) Ana risk faktörleri, DM, hipertansiyon, ileri yaş, erkek cinsiyet, malignite, kardiyovasküler hastalık, hipotiroidi, kronik böbrek hastalıkları ve sigara içimidir. İleri yaş, obezite ve DM enfeksiyon yanıtını etkilemesi sebebi ile şiddetli hastalık için en yüksek risk faktörüdür (4,17,18). Obezite kritik hastalar arasında artmış morbidite için (3 kat artırır) bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir, ancak mortalite ile tutarlı değildir (19). Erkek cinsiyet, obezite, dm ve kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık şiddetli hastalık için kötü prognoz göstergelerdir ancak karaciğer hastalığı kötü prognozla ilişkilendirilememiştir.(4,18,20). Covid-19 miyokardit nedenidir, hastaların EKG 'lerinde bozuklukları kötü prognozla ilişkilidir(16). KOAH, malnütrisyon, immün yetmezlik durumları, spesifik genom interlökin ve interferon türleri, astım, çoklu skleroz gibi otoimmün hastalıklar, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozis gibi hiperimmün durumları da şiddetli covid-19 enfeksiyonuna zemin hazırlar(4,21).

2.1.4. Semptom & Klinik

Covid-19 için kuluçka süresinin ortalama 4-5 gün olup 14 güne kadar uzadığı gösterilmiştir (22).

Covid-19 vücudun birçok organını etkiler, bu nedenle Covid-19'lu kişiler çeşitli semptomlara sahip olabilir. Semptomlar hastalığın şiddet ve ciddiyetine göre farklılık gösterebilir. Örneğin nefes darlığı, Covid-19 ile hastaneye yatırılan kişiler arasında, daha hafif hastalığı olan kişilere (hastanede yatmayan hastalar) göre daha yaygın olarak bildirilmektedir(22). Covid-19'un atipik prezentasyonları sıklıkla görülür. Yaşlı yetişkinler ve tıbbi komorbiditeleri olan bireylerde daha genç veya komorbiditesi olmayanlara göre ateş ve solunum semptomları daha sık görülmektedir. Ekstrapulmoner bulgular arasında ishal, lenfopeni, trombositopeni, dengesiz karaciğer ve böbrek fonksiyonu, rabdomiyoliz, meningoensefalit, inme, nöbet, Guillain-Barré sendromu, kardiyak aritmi veya kalp bloğu, pankreatit, multisistem vaskülit gibi Kawasaki hastalığı, deri döküntüsü veya pernio benzeri lezyonlar, tromboembolizm ve akut tiroidit sayılabilir (23).

Klinik genel olarak 4 gruba ayrılır;

2.1.4.1. Asemptomatik enfeksiyon

SARS-CoV-2 enfeksiyonu asemptomatik olabilir. Hasta bulaştırmacılığı devam eder.

2.1.4.2. Hafif ve orta COVID-19 (%80-90)

Klinik prezentasyonu olan kişilerde ateş, öksürük, boğaz ağrısı, dispne, ishal, baş ağrısı, kas veya eklem ağrısı, yorgunluk, rinore, koku ve tat alma duyusunun kaybı, bulantı, kusma, ishal gibi spesifik olmayan, hastane yatışı gerektirmeyen-evde takibi yeterli olan prodromal semptomlar ve henüz pnömoni olmayan hastalar olarak geniş bir yelpazeye sahiptir (2,22,24,25).

2.1.4.3. Şiddetli /kritik COVID-19

Hiperenflamasyon ile karakterize olup solunum yetmezliği, ARDS (adult respiratuar disease sendromu), şok veya çoklu organ sistemi disfonksiyonu gösteren hastaları içerir. Sıklığı %5-9 kadar azdır(22). Nefes darlığı, hipoksi veya görüntülemelerde %50'den fazla akciğer tutulumu olan, endotelitle ilişkili tromboembolik fenomen, hastane yatışı ve destekleyici tedavi alması gereken hastaları içerir(22) Yatan hasta yönetimi, şiddetli COVID-19'un en sık görülen

komplkasyonlarının destekleyici tedavisini de içerir: pnömoni, hipoksemik solunum yetmezliği /ARDS, sepsis ve septik ok, kardiyomiyopati ve aritmi, akut böbrek hasarı ve sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, tromboembolizm, gastrointestinal kanama ve kritik hastalık polinöropatisi / miyopatisi dahil olmak üzere uzun süreli hastanede yatıştan kaynaklanan komplkasyonların takibini de gerektirebilir(21,22). şiddetli COVID-19 ve ARDS olan YB hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, %65'inde konfüzyon ve %69'unda ajitasyon vardır (24,25).

2.1.5. İmmün Yanıt

Covid-19'a yakalanan hastalardan elde edilen mevcut veriler, SARS-CoV-2'nin endotel hücrelerini enfekte etmesiyle endotelite neden olduğunu ve ACE2 reseptörü exprese eden tüm hücreleri enfekte ederek hücresel ve humaoral yanıtın uyarılması ile inflamatuvar sürecin başladığı göstermektedir. Lokal pulmoner endotelit, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonuna ve MAS (makrofaj aktivasyon sendromu) benzeri bir patolojik duruma gerek kalmadan endotel kaynaklı pro-inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine neden olacaktır (21).

Bazı hastalar asemptomatik olabilir; hastanın immünitesi viral enfeksiyonu kontrol altında tutar veya dispne ve bazen ateşin eşlik ettiği kuru öksürük gibi hafif semptomlarla prezente olur (26) . Enfeksiyondan sonraki 1-2 gün içinde, SARS-CoV-2 lokal olarak çoğalır ve bir burun epiteli sürüntüsünden RT-PCR (real -time polimeraz zincir reaksiyonu) ile tespit edilmesini sağlar. Bu aşamadaki birçok hasta genellikle asemptomatiktir ancak oldukça bulaştırıcıdır. Özellikle ortalama günlük 5-6 kopya/mL'den büyük viral yük, hastalığın progresyonu ve mortalitesinin bağımsız bir belirleyicisidir(27).

Covid-19 hastalarının yaklaşık %14' nefes darlığı nedeniyle ciddi şekilde hastalanırken, %5'i solunum yetmezliği, septik ok ve çoklu organ disfonksiyonu gibi kritik durumlarla prezente olmaktadır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 de bastırılmış IFN (interferon) indüksiyonu ve bastırılmış IFN sinyallemei ile tip I IFN'lerden kaçabilir. Bu immüniteden kaçış durumunun ciddi Covid-19 vakalarının gelişiminde önemli bir faktör olduğu kanıtlanmıştır(21)

SARS-CoV-2 esas olarak solunum epitel hücrelerini enfekte ederek öncelikle solunum semptomlarına neden olur. Virüs epitel hücreleri enfekte etmesiyle humoral yanıt aktive olur. Enflamatuvar sitokinleri ve T ve B hücrelerini uyarak inefektif immünite ortaya çıkar. Akciğerlerde ciddi hasara neden olur ve sistemik inflamasyona ilerler. Virüsün hücreye girişi IFN- γ , IL-2 ve IL-12 üreten T-yardımcı hücreleri uyarak enflamatuvar yanıtı başlatır. Tip I-IFN'ler, adaptif immün yanıtta kritik bir rol oynar ve enflamatuvar sitokinler, kemokinler ve anti-viral enzimlerin üretimi için diğer bağışıklık hücrelerini uyarak viral yayılmayı önler. Enfekte hücreler ayrıca interferonları, sitokinleri ve diğer hücre içi bileşenleri serbest bırakır. İnflamasyon alanına gelen makrofajlar, monositler, nötrofiller ve lenfositler enfekte hücreleri ortadan kaldırırken, inflamasyon alanına daha fazla immün ajan çeker ve IFN α , IFN γ , IL-1 β , IL-6 ve daha fazla sitokin salgılar. Böylece salgılanan immünkemokinlerle doku daha fazla hasar görür. Enflamasyon alanında aşırı tetiklenen immün yanıt ile ciddi hastalıklarda görülen organ hasarını ve çoklu organ yetmezliğine zemin hazırlayan '*sitokin fırtınası*' gelişmesine yol açar. Bu nedenle hasarlı alveoler dokuda sıvı birikimi, ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu ve kalp fonksiyonu ile ilişkili olmayan hipoksemi, COVID-19'da mortalitenin önde gelen nedeni olarak kabul edilen ARDS'nin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Sitokin fırtınası; SARS-CoV-2 enfeksiyonunun proinflamatuvar karakteristiği sayesinde enfeksiyonun geç evrelerinde hastalığın ilerlemesi, ARDS, sistemik inflamasyon, çoklu organ yetmezliği ve sonunda ölüme yol açan önemli nedendir(21,24,28).

Sitokin fırtınası sendromu, SARS-CoV, dang humması ve influenza virüsü dahil olmak üzere bilinen diğer virüslerde de tanımlanmıştır. Bazı hastaların neden bir sitokin fırtınası geliştirdiğini, bazılarının ise geliştirmedini bulmak için çalışmalar devam etmektedir. Sitokin fırtınası en iyi şekilde, lokal inflamasyonun sistemik dolaşıma yayıldığı, kalıcı hipotansiyon, hipertermi veya hipotermi, lökositoz veya lökopeni ve sıklıkla trombositopeni ile tanımlanmaktadır(29). Sitokin fırtınası, COVID-19'un geç evresinde ciddi semptomları olan hastalarda mortalitenin kritik bir belirleyicisidir. COVID-19 ile enfekte hastaların kanında daha yüksek IL-6 ve CRP tespit edilir. Kritik/şiddetli COVID-19 hastalarında yüksek oranda yükselmiş anahtar bir enflamatuvar sitokinlerdir (24,28,30).

Doğuştan gelen ve adaptif immün yanıtlar arasındaki geçiş, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu kontrol etmek için çok önemlidir ve spesifik nötralize edici antikorlar üretmek için CD4 T hücrelerinin B hücreleri ile etkileşimine bağlıdır. İlk maruziyetten sonra tipik olarak 5-6 gün içinde semptomlar gelişir (kuluçka dönemi). Viral yük enfeksiyonun ilk günlerinde maksimum seviyeye ulaşır ve sonrasında kademeli olarak azalırken antikor yanıtı kademeli olarak artar. Çoğu enfekte bireyde semptom başlangıcından sonraki 1-2 hafta içinde antikorlar tespit edilebilir. Spesifik olarak, SARS-CoV-2'ye karşı IgM (immünglobulin M) ve IgA (immünglobulin A), enfeksiyonun 1. haftasında tespit edilirken, IgG antikorları semptomların başlamasından sonra 14. gün civarında tespit edilmiştir(24,31).

2.1.6. Bulgular ve Tanı

Tanıda birincil ve tercih edilen yöntem, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntülerle üst solunum yolu örneklerinin toplanarak RT-PCR ile tespitidir. RT-PCR tanıda altın standart olarak kullanılmaktadır. Özgüllüğü yüksek olup fiyat maliyet olarak oldukça etkindir. Ancak bulaş riski/ yetersiz numune alımı sebebi ile doğruluk oranı literatürde %68-90 oranlarında yer almaktadır. Nazal sürüntü, trakea aspirat veya bronkoalveoler lavaj (BAL) numuneleri toplanır. Numunedeki virüsün RNAsı tamamlayıcı DNA'ya (cDNA) ters transkripsiyonu ve ardından cDNA'nın bazı bölgelerinin amplifikasyonu yöntemiyle genetik materyal tespiti ile tanı konulur (31).

COVID-19 hastalığı için serolojik/ antikor testleri bir başka test yöntemidir. Covid-19 enfeksiyonuna karşı oluşturulan antikorları tespit eder yapılan bir çalışmada, erken humoral yanıtı olarak IgA ve IgM antikorlarının enfeksiyondan 5-7 gün sonra görüldüğünü, ikinci ve üçüncü haftalarda daha yüksek seviyelere çıktığının gösterdi. IgG antikorları ise semptomların başlamasından yaklaşık 7-14 gün sonra saptanabilir (24,31,32).

Bronkoskopi sadece üst solunum yolu örneklerinin negatif olduğu ve diğer tanı araçlarının yetersiz kaldığı entübe hastalar için düşünülebilir. Ancak klinik ve güvenlik kriterleri yerine getirildiğinde ve tanı konulamadığında bronkoskopi endike

olabilir ancak yüksek miktarda bulaştırıcı aerosol yayılacağı göz önünde bulundurulmalıdır (31)

SARS-CoV-2 RNA'sının kan ve dışkı örneklerinde de tespit edilebileceğini göstermiştir(33) .

2.1.6.1. Radyolojik Bulgular

Radyolojik tanı için bilgisayarlı tomograf (BT), konvansiyonel göğüs röntgeni, ultrasonografi kullanılabilir. Ülkemizde radyolojik görüntüleme olarak BT tanı için kullanılan tek görüntüleme yöntemidir. Pnömoni ile prezente olan hastalarda tutulan alveol segmentlerinin sayısı hastalık şiddeti ile koroledir. Tipik BT bulguları; buzlu cam alanları en sık ve en erken görülen radyolojik bulgudur. Tutulum sıklıkla bileteraldir ve daha çok posteriorda görülür. Özellikle yoğun bakım hastalarında periferik lokalizasyonda alt loblarda ve bilateral multipl lobar ve subsegmental konsolidasyon alanlarında buzlu cam opasiteleridir ve bu opasiteler (atılmış pamuk manzarasına benzer) beraber akma tarzında- birleşme eğiliminde görülür. İlerleyen hastalık seyrinde absorpsiyon fazı olarak fibroz ilerler ve kalınlaşmış olarak görülür. Atipik BT bulguları; plevral efüzyon (sadece %5 civarında), kitleler, kavitasyonlar ve lenfadenopatiler olarak görülebilir. Tanıyı desteklemek veya ekartasyon için alternatif doğrulama yöntemleri önem kazanır(31).

2.1.6.2. Laboratuvar Bulguları

2019 Yeni Koronavirüs Pnömonisi Tanı ve Tedavi Programı'nda WBC, lenfopeni, CRP gibi bazı hematolojik biyomarkerlerin ve LDH, CK ve troponin gibi bazı biyokimyasal biyomarkerlerin COVID-19 hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(34).

Covid-19 hastalığının erken döneminde lenfopeni belirgindir ve hastalık ilerledikçe lenfosit sayısı azalmaya devam eder, enflamatuvar belirteçler artar. Lenfopeni ve yüksek serum ferritin, D-dimer, IL-6, CRP ve LDH seviyeleri kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkilidir(35,36).

2.1.6.2.1. Tam kan sayımı

COVID-19'da hemostatik değişikliklerin bir kısmı hematolojik parametrelerden takip edilebilen inflamasyon durumu ve kaogülapatidir. Bulgular; anemi, lökositoz, nötrofili, lenfopeni, monositoz, eozinopeni, hafif trombositopeni ve daha az sıklıkla trombositozu içerir (37) .

Lenfopeni, artmış trombosit-lenfosit oranı, artmış nötrofil-lenfosit oranı (NLR), düşük B lenfositleri, düşük CD8-pozitif T lenfositler ve yüksek CD4/CD8 oranı advers hastalık sonuçları ile birlikte. Yapılan bir çalışmada periferik T-lenfositlerin tükenmesinde yüksek serum sitokinlerinin rolünü vurgulanmıştır. Bununla birlikte, T hücrelerinin sayımı şiddetli ve orta derecede COVID-19 hastalarında daha fazla etkilenmesine rağmen, COVID-19 hastalarının periferik kanında, COVID-19 dışı pnömoni vakalarına kıyasla önemli ölçüde azaldığını ortaya koyulmuştur. Bu bulgu, sitokin fazlalığının COVID-19'un lenfopenisi için tek nedensel faktör olmadığını göstermektedir. Şiddetli COVID-19, B hücreler yerine T hücrelerinin orantısız etkilenmesi lenfopeni ile ilişkilidir. Lenfosit sayısındaki benzer değişiklikler, TNF- α aracılı lenfosit resirkülasyonunun inhibisyonu gibi mekanizmalarla diğer viral enfeksiyonlarda da meydana gelir. Yapılan bir postmortem çalışmada Covid-19 hastalarında influenzalı hastaların akciğerlerinden daha fazla CD4-pozitif T hücreleri tespit edilmiştir(22,38).

İnflamatuvar kaskadın aşırı aktivasyonu, lenfopeni, monositopeni ve eozinopeni ve kardiyak tutulum COVID-19 hastalığının önemli özellikleridir ve prognostik değerleri yüksektir(34).

Trombositopeninin varlığı hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir ve trombositopeni için sınır $150 \times 10^9 /L$ dir(34).

2.1.6.2.2. NLR (nötrofil-lenfosit oranı) ve PLR (platelet lenfosit oranı)

İnflamasyonu ve bağışıklık durumunu belirleyen diğer biyobelirteçler yanında COVID-19 hastalarının prognozu için potansiyel belirleyicilerdir. NLR, PLR viral pnömoni hastaların prognozu için göstergeleridir. NLR, PLR'den daha anlamlı olmakla birlikte NLR'nin bakteriyel pnömonilerde, malignensi, tüberküloz, otoimmün hastalıklarda yükselişi hastalığın ağırlaştığının göstergesidir. Nadiren viral

pnömonilerde yükselmekle birlikte COVID-19 hastalığının şiddetlendiğinin göstergesi olarak kullanılır.

2.1.6.2.3. Koagülasyon parametreleri

Hastalık seyri boyunca nispeten normal parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), trombin zamanı ile yüksek D-dimer ve fibrinojen seviyelerini içerir. Koagülopatiyeye ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak farklılık gösterir. Enfeksiyonun sıklıkla 10.ve 14. günlerinde görülen koagülopati bozuklukları artmış mortalite ile ilişkilidir (37) . Şiddetli hastalık geçirenlerde koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki denge bozulduğu için değişik derecelerde dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) görülebilir. DIC görülmesi durumunda klinik mortalite seyreder. Covid-19 da DIC; sepsisin nedenli baskılanmış-fibrinolitik tip DIC'den anlamlı derecede farklıdır ve artmış-fibrinolitik tip DIC görülmektedir. Fibrinojen seviyeleri 100 mg/ml üzerinde artmıştır (39)

2.1.6.2.4. D-dimer

COVID-19 koagülopatisi ile ilgili en sık tanımlanan durum plazma d-dimer düzeyleri artışıdır. Birçok çalışmada yüksek d-dimer düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişki araştırılmıştır. Endotelit ile koagülasyon kaskadı başlar. Trombüs oluşumu ve fibrinolitik aktivasyon ile trombüs rezülasyonu gerçekleşir. Birçok makale yüksek d-dimer seviyelerinin şiddetli COVID-19 ile ilişkili olduğunu bildirilmesine karşılık multipl mikrotrombüs oluşumunda d-dimer seviyelerinde fazla artış gözlenmeyeceğine de dikkat çekilmiştir(39,40).

2.1.6.2.5. İnterlökin-6 (IL-6)

Enflamatuvar kaskatın diğer elemanları enfeksiyonlara karşı konak savunmasında temel olarak proinflamatuvar sitokin olarak rol alır. IL-6 hepatositleri ve immünite elemanlarını C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve hepsidin gibi akut faz reaktanları üretmek için uyarır. Diğer taraftan IL-6'nın aşırı üretimi aşırı inflamasyonu tetikleyerek sitokin fırtınasına neden olur. Sonuç olarak vasküler hiperpermeabilite, çoklu organ yetmezliği ve mortalite için riski artırır(40).

2.1.6.2.6. CRP

IL-6 ile uyarılan hepatositlerden CRP, fibrinojen ve hepcidin gibi akut faz reaktanları üretilir. CRP iyi bir enflamatuvar belirteçtir ve kandaki inflamasyonun değerli bir ve şiddetli enflamatuvar durumlarında seviyesi 1000kat artabilir(34,41). Şiddetli COVID-19 hastaları için enfeksiyonun ilk aşamalarında radyolojik tanı ile kritik bulguların covid-19 için tanı endikasyonlarından önce de CRP'nin anlamlı derecede arttığı bulunmuştur (34)

2.1.6.2.7. Prokalsitonin

Tiroid globüllerinde üretilen, hormonal aktiviteden yoksun kalsitoninin propeptit halidir. Normal şartlar altında, tiroid bezinin C hücrelerinde üretilir. Sağlıklı insanlarda, prokalsitonin seviyeleri tespit edilemez (34)IL-1, IL-6 ve TNF- α konsantrasyonlarının artmasına yanıt olarak çeşitli dokulardan salgınır. Prokalsitonin konsantrasyonu bakteriyel sepsis ile keskin bir şekilde artar. Kronik inflamatuvar hastalıklarda ve cerrahi sonrası da bir miktar artabilir. Enfeksiyon ve antibiyotik kullanımında yönlendirici olarak kullanılmaktadır (42).

2.1.6.2.8. Ferritin

Şiddetli COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası ve sekonder hemofagositik lenfositik reaksiyon nedeniyle bir aproinflatuar belirteç olan ferritin düzeylerinde artış saptanır. Litaratürde hastalığın kötüleşmesi sırasında serum ferritin, d-dimer, LDH ve IL-6 düzeylerinin arttığını karaciğer hasarı ve mortalite riskinin bir göstergesi olduğunu göstermektedir. Yüksek ferritin düzeyleri yoğun bakım ünitesine kabul ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. İnflamasyonu kontrol etmek ve terapötik müdahaleyi geciktirmemek adına yüksek riskli hastaları tanınmasında da iyi bir göstergesidir. COVID-19 hastalarında akciğer tutulumu olanlarda ferritin düzeylerinde artış daha yüksektir. Ferritin, hastanede yatan COVID-19 hastalarında YBÜ transferine veya ölüme yol açan klinik bozulma- multiorgan yetmezliği açısından risk taşıyan hastaların erken tanınması ve tedavi yönetimine yardımcı olabileceğini ortaya koymuştur(43).

2.1.6.2.9. Kreatin kinaz (CK)

COVID-19, doğrudan miyosit tropoizmi veya aşırı tetiklenen immüitenin otoimmün yanıtı dönüşmesi sebebi ile ortaya çıkan viral bir miyozit ile ilişkilidir. COVID-19'a bağlı miyozit, tipik dermatomiyozitten rabdomiyolize, sırt ağrısı ile paraspinal bir rahatsızlığa kadar değişebilen klinikle prezente olabilir. CK gibi enzim belirteçlerinin akut yükselmelerle seyredebilir. Rabdomiyelize bağlı üre kreatin değerlerinde yükseliş ve akut renal hasar ile beraber olabilir(44).

2.1.6.2.10. Laktat dehidrogenaz (LDH)

LDH yükselişi ile COVID-19 hastalığının klinik seyrini zorlaştıran ikincil bir bakteriyel enfeksiyonu da düşünülebilir, hastaların %5.5-41'inde yüksek LDH değerleri bulunmuştur. Daha şiddetli vakalar, şiddetli olmayanlara kıyasla daha belirgin bir artış göstermiştir (37).

2.1.6.2.11. AST ve ALT

Karaciğer parankim fonksiyon testleri da COVID-19 hasta mortalitesi için önemli bir belirleyici olarak tanımlanmışlardır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2'nin ACE2-pozitif kolanjiyositlere doğrudan bağlanarak enfekte edebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle COVID-19 hastalarındaki karaciğer anormallikleri kolanjiyosit disfonksiyonunun ilaca bağlı ve sistemik inflamatuvar yanıtı bağlı karaciğer yaralanmaları gibi nedenlerden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. AST'nin karaciğer hasarını yansıtan diğer parametrelere kıyasla mortalite riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmiştir(34)

2.1.6.2.12. Kreatinin ve Üre

Böbrek fonksiyon durumunu gösteren bu biyobelirteçler metabolizmanın azotlu son ürünleridir. Kreatinin, kas-kreatin katabolizmasının bir ürünüdür. Üre ve kreatin böbrek fonksiyonlarını monitörize etmek için kullanılır. Literatürde kreatinin böbrek fonksiyonlarının büyük bir kısmı kaybolmadan yükselişe geçmediğini göstermektedir. Bu sebepler glomerüler filtrasyon (GFR) daha hassas takip sağlamaktadır.

2.1.7. Tedavi

Mevcut bilgilerle Covid-19 için efektif bir tedavi bulunmamaktadır. Konservatif yaklaşım ile semptomatik tedavi önplanda tutulmaktadır. Pandemi başlangıcından itibaren birçok ilaç kullanılmıştır(27). Genel olarak tedavi ; önleme ve antiviral tedavi yaklaşımları, konakçı hücreye girişin önlenmesi veya replikasyonda bir veya daha fazla adımın blokajı ile viral genom replikasyonunun inhibe edilmesi, iyileşen hasta plazmasından toplanan antiviral antikorların hastaya enjekte edilmesi ve viral enfeksiyona eşlik eden akciğer hasarının semptomatik tedavisi, tromboembolik fenomen için antikoagülan kullanımı, aşılama yoluyla bağışıklık sisteminin uyarılarak virüse karşı bir hafıza formu oluşturulması olarak hastaya uygun seçenek değerlendirilir(28,45).

a. Antiviraller

Remdesivir

Nipah virüsü, Hendra virüsü ve koronavirüsler (MERS ve SARS-CoV virüsleri dahil) gibi çeşitli tek sarmallı RNA virüslerine karşı antiviral aktivite göstermiştir. Remdesivir, Gilead Sciences tarafından çeşitli RNA virüslerinin neden olduğu viral hastalıkların tedavisi için geliştirilmiştir. Viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesini inhibe ederek çalışan geniş spektrumlu bir antiviral ajandır. 1 Mayıs 2020'de ABD-FDA, COVID-19 hastalarının hızlı iyileşmesini gösteren ön klinik verilere dayanarak remdesivir için acil kullanım iznini (EUA) onayladı. Bir çalışmada hastalar 200 mg doz ile intravenöz olarak tedavi edilmişti. Daha sonra, 100 mg intravenöz günlük doz ile tedaviye 9 gün daha devam edildi; 53 hastanın 36'sında klinik iyileşmeler göstermiştir (yaklaşık %68)(45).

Favipiravir

İnfluenza tedavisinde kullanılan pirazin sınıfı bir antiviral ilaçtır (63,64). Viral genomların transkripsiyon ve replikasyonunda rol oynayan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimlerinin işlevini inhibe ederek etkinlik gösterir. Favipiravir, COVID-19 hastalarında etkinliği ve güvenliği açısından SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgınının ilk günlerinde Çin'de yapılan bir faz II klinik çalışmada araştırılmıştır. Daha sonra, diğer antiviral ilaçlarla kombinasyon halinde favipiravir de COVID-19 için klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Bununla birlikte, COVID-19

için favipiravirin bu klinik çalışmalarından anlamlı bir terapötik sonuç çıkmamıştır(45).

Klorokin

Sıtma tedavisinde kullanılan aminokinolin sınıfı küçük moleküllü bir ilaçtır. Klorokin ayrıca HIV (human immündeficiency virüs) ve romatoid artrit gibi diğer hastalıkların tedavisi için yeniden tasarlanmıştır. Klorokinin akciğer, arter, kalp ve böbrekte hücre zarlarında bulunan SARS-CoV-2 virüslerinin hücresel girişte etkili olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin(ACE2) glikozilasyon sürecini inhibe ettiğini ortaya çıkması üzerine COVID-19 tedavisi literatürüne girmiştir. Ancak yan etkisi; QT uzaması sebebi ile DSÖ tarafından tedavi planından çıkarılmıştır(45). Yapılan çalışmalarla hidroksiklorokin COVID-19 tedavisinde etkisiz olduğunu ortaya koyulmuştur(27).

HIV tedavisi için FDA onaylı bir kombinasyon ajandır. Viral ana proteaz inhibitörü olarak etkinlik gösterir. Lopinavir/ritonavir kombinasyon tedavisinin etkinliği, COVID-19 hastaları için standart tedavi ile karşılaştırılmış ve viral klirens veya mortalite oranları açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (45).

b. Deksametazon

Metilprednizolon, şiddetli COVID-19'lu hastaların klinik çalışmasında araştırılmıştır. Düşük doz (<150 mg/gün) metilprednizolon alan almayan hastalar almayanlara göre mortaliteyi üçte bir oranında azalttığını, ARDS'de mekanik ventilatör ihtiyacını 3 ile 5 kat oranlarda azalttığı göstermiştir (31,46–48). Ancak yüksek doz metilprednizolon alan hastalarda T ve B hücrelerinin doku tahribatına yol açan sitokin üretimi sınırlandırılarak doku tahribatını sınırladığı düşünülmektedir. Ancak ağır hastalığa ilerleyişi azaltırken aynı zamanda hücrelerin antikor üretimini de sınırlayarak humoral koruyuculuğun zayıflaması, viral replikasyonun artması, fungal enfeksiyon ve pnömonide artış görülmesi sebebi ile mortaliteye katkısı farklı çalışmalarda tutarsızlık sebebi olarak görülmektedir (46,47,49–51). Yüksek doz kortikosteroid tedavisinin (> 150 mg/gün metilprednizolon veya eşdeğeri) hem 30 günlük hem de 60 günlük mortaliteyi anlamlı olarak artırdığını ancak

düşük-orta dozda kortikosteroid (25-150 mg/gün metilprednizolon veya eşdeğeri) için anlamlı bir etki gözlenmediğini göstermiştir.(52)

c. İmmün Modölatör tedavi-tocilizumab ve anakinra

Tocilizumab, IL-6 reseptör inhibitörü olarak işlev gören FDA onaylı rekombinant monoklonal antikordur. Literatürde COVID-19 hastalarında artmış olan IL6'nın hastalığın prognozunu göstermekte ve IL-6'nın baskılanmasının mekanik ventilasyon gereksinimini azaltarak mortalite açısından başarılı olduğu gösterilmiştir(53). Tocilizumab ile anti-IL-6 immünoterapisinden potansiyel olarak fayda görebilecek hastaları belirlemek için rutin laboratuvar testlerine ek olarak IL-6, d-dimer, prokalsitonin, LDH ve transaminazların monitörize edilmesi önerilmektedir(34)

Anakinra, yarı ömrü 3-4 saat olan interlökin-1 reseptör antagonistidir. İL-1 TNF-a'nın üretiminin ve inflamatuvar sitokinlerin uyarılmasında rol oynar. Anakinra, IL-1 etkisini engelleyerek inflamatuvar yanıtı baskılamaktadır (53).

d. İmmün plazma tedavisi

İmmün plazma tedavisi pasif bağışıklama olarak 20. yüzyılın başlarından beri birçok bulaşıcı hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Hastalığı geçirmiş ve iyileşmiş hastalardan aferez yöntemi ile elde edilir. Etkinliği açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Monoklonal antikorlar şu anda COVID-19 için en etkili tedavi gibi görülmektedir ve yüksek titreli antikor barındırarak iyileşen hastanın plazması hastalığın erken evresinde; ilk semptomlar sonrası ilk 72 saatte uygulandığında da etkili olabilir(27,54,55). İmmün plazmanın uygulanacağı en etkin dönem hastalığın ilk 10 günü ve kritik hastalık durumudur. Bağış için bazı şartlar gerekmektedir. Plazma bağışlayan kişilerin mevcut hali ile sağlıklı olması ve PCR pozitifliği gösteren enfeksiyon halinden en az 14 gün geçmiş olması gerekmektedir. FDA'ya göre antikor pozitifliği 1:60 veya üzeri olmalıdır ve Avrupa Sağlık ve Gıda Güvenliği Komisyonuna göre ise 1:320 veya daha yüksek titrede olması gerekmektedir(54).

e. Antikoagölan tedavi

D-dimer, protrombin zamanı ve fibrin yıkım ürünleri dışında ciddi iskemik ve tromboembolik durumların spesifik prediktif parametreleri yoktur. Covid-19 da koagölasyon bozukluğu mikrotrombüsten derin venöz tromboemboli durumuna kadar değişik kliniklerle ortaya çıkabilir. Bu nedenle antikoagölan veya fibrinolitik tedaviye en erken başlanması için gereken zamanı belirlemek ve risk kategorilerinde hastaları sınıflandırmak kolay değildir. Ancak literatürde antikoagölan tedavi ve antiagregan tedavinin hiperkoagölabilite durumunu hafiflettiğine dair bilgiler yeralmaktadır(34). Yapılan bir çalışmada halihazırda antikoagölan ve antiagregan kullanan hastalarda kullanmayanlara göre mortalitede anlamlı değişiklik gösterilememiştir(56).

2.1.8. COVID-19 Komplikasyonlar

SARS-CoV-2'nin endotel hücrelerini enfekte ederek endotelite neden olur. Endotellit hiperinflamasyon ve diskoagölapatiye yol açtığı gösterilmektedir (21,23,39,56,57). Yapılan çalışmalarda COVID-19 sebebi ile tetiklenen sitokin fırtınası ve pıhtılaşma kaskadı aktivasyonu ile pek çok komplikasyona yol açtığı ortaya konulmuştur. Bunlar sistemik vaskülit (pulmoner, renal ve serebral) sebep olarak sepsis, DIC ve akut kardiyovasküler olaylar gibi ciddi ve hatta ölümcül komplikasyonlara yol açar (34).

2.1.8.1. Pulmoner komplikasyonlar

Covid-19 hastalarında en önde gelen mortalite sebebi pulmoner komplikasyonlardır. Dispne, değişen kliniklerde görölmekteyken yoğun bakımda destek almayı gerektirecek kadar ciddi hatta mortal seyredebilir. Enfekte hastalar başlangıçta grip benzeri semptomlara sahipken hızla akut ciddi akut akciğer hasarına ilerleyebilir.

ARDS, alveolar-kılcal bariyerde vasküler geçirgenlik artışı, azalmış kompiyans, akut ve diffüz inflamatuvar hasar ile gaz değişiminin bozulması ve nihayetinde hipoksemi ile karakterizedir. Histopatolojik olarak alveol epitel hücrelerinde ve kılcal endotel hücrelerinde kalıcı hasar ve buna bağlı olarak hiyalin

membran oluşumu, alveolar-kılcal damar bariyer hasarı ve yoğun inflamatuvar hücre ekstrasvasyonu neticesiyle aşırı matrix birikimi ve fibrozis-pnömosit hasarı ve metaplazi ile karakterizedir. Enfeksiyon derecesine ve akciğer tutulumuna bağlı olarak yüksek oksijen desteği ihtiyacı oluşur. Yoğun bakımda invaziv mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerektirecek kadar gaz değişimi bozulması ile karakterize kritik hastalığa ilerler ve çoğunlukla mortal seyreder (21,31,58,59).

2.1.8.2. Tromboembolik komplikasyonlar

COVID-19 ile ilişkili koagülasyon bozukluğunun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, COVID-19'a sekonder hipoksi ve sistemik inflamasyon sebebi ile yüksek seviyede sitokin salınımına ve pıhtılaşma yolunun aktivasyonuna yol açabilir. Hafif trombositopeni, değişen seviyede d-dimer artışı, artan fibrin bozunma ürünleri, uzun protrombin süresi görülebilir. Tutulum koagülasyon parametrelerine yansımaya kadar yaygın mikrotrombüs kliniğinde görülebilir; ayak parmaklarının mikrovasküler trombozu ("COVID ayak parmakları"), derin ven trombozu, koroner damar tutulumuna bağlı akut miyokard enfarktüsü, beyin enfarktı kadar ciddi kliniklerde görülebilir. Yüksek D-dimer seviyeleri, daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir(22).

2.1.8.3. Kardiyak komplikasyonlar

COVID-19 hastalarında kardiyovasküler tutulum mortalite ile yakından ilişkilidir. Kardiyak komorbiditesi olan hastalar pnömoni ve kritik hastalık için diğer hastalarla aynı riske sahiptir ancak eşlik eden yandaş hastalıklarla birlikte prognoz olumsuz yönde etkilenebilir. Akut koroner sendrom ve covid-19 birlikteliği kötü prognostik değere sahiptir. COVID-19'un kendisi kardiyak hasarı kötüleştirebilir.

Kardiyak etkilenemenin sebepleri sitokinlerle miyosit hasarlanması, trombotik olaylarla oksijen sunumunun bozulması ile laktik asit birikimi olduğu öne sürülmüştür. Hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, disritmi ve akut sol ventrikül disfonksiyonu ile başvurabilirler. Covid -19 hastaları ilk semptom olarak kardiyak belirti ile başvurabilir. Enfeksiyonun tüm seyri boyunca kardiyak tutulumla ilgili semptomlar ortaya çıkabilir ve hastalığın prognozu olumsuz etkilenebilir. Bir

çalışmada COVID-19 hastalarının %7,3'ünde ilk semptomun taşikardi olduğu belirtilmiştir(60) Başka bir çalışmada, COVID-19 için ilk başvuruda hastaların %23'ünde akut kalp yetmezliğinin mevcut olabileceğini ve hastaların %33'ünde kardiyomiyopati görüldüğü ortaya konulmuştur. ARDS gelişen hastalar sağ kalp yetmezliği belirtileri ile de başvurabilir(16).

2.1.8.4. Renal komplikasyonlar (44,57)

COVID-19 tanısı alan hastalarda böbrek tutulumu yaygındır. Hastaneye yatışta %20proteinüri bulunabilirken yoğun bakım kabul aşamasında AKI sıklıkla mevcuttur. AKI çoklu organ disfonksiyonuna gidiş ve kötü prognoz belirtisidir: kritik hastalarda yaygın görülür.

COVID-19 ile yoğun bakım ünitesinde takibe alınıştan itibaren 15 gün içinde hastaların yaklaşık %20'si renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duymaktadır. AKİ'li hastalarda, RRT'nin erken başlatılması ve ardışık destek alması yeterli organ desteği sağlıyor ve hastalık şiddetinin ilerlemesini önlüyor gibi görünmektedir. COVID-19'da böbrek tutulumunun erken tanınarak terepötik önlemlerin alınması morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önemlidir.

COVID-19'da AKI'nın patofizyolojisi belirsizdir. Böbrek tutulumunun nedeni kardiyovasküler komorbidite ve predispozan faktörler varlığı ile multifaktöriyeldir. Predispozan faktörler DM, sepsis, ateş ve nefrotoksinlerdir. Sol ventrikül disfonksiyonu düşük kalp debisi, hipovolemi ve böbrek hipoperfüzyonuna yol açabilir. COVID-19 hastalarında pnömonisiye sekonder sağ ventrikül yetmezliği, böbrek hipoperfüzyonu ve ardından AKI gelişimi görülebilir. İnvaziv mekanik ventilatör desteğinde olan hastalarda hiperkapni, respiratuar asidoz, vazopresör ihtiyacının artması böbrek hasarını artırırken akciğer koruyucu ventilasyonda ventilatör ilişkili hemodinamik etkiler ve sitokin yükünün sınırlanması ile yeni veya kötüleşen böbrek hasarı azaltılabilir. AKI'ya ilerleyişte rabdomiyoliz, sitokin fırtınası, hiperkoagülabilite ve endotelit sebebiyle mikroemboli ve mikrotrombüs gelişimi de önem arz etmektedir. Otopsi yapılan COVID-19'lu hastalarda böbrek dokusu histopatolojik incelemelerinde renal tübüler hücrelerinde ve podositlerde

SARS-CoV-2 viral partiküllerinin tespit edilmesi doğrudan viral enfeksiyonu düşündürmektedir(44,57)

2.1.8.5. Romatolojik komplikasyonlar (61,62)

Litaratürde SARS-CoV-2'nin proinflatuar sitokinlerin masif üretimini ve salınımını aşırı tetiklemektedir. Bu yıkıcı bir immün yanıt MOF ve diğer mortal komplikasyonlara yol açabilir. Sitokin fırtınası ile aşırı tetiklenen immünite otoimmün hasarı da tetikleyebilir.

Romatolojik bulgular arasında inflammatuar artrit (viral artrit, reaktif artrit, kronik artrit, romatoid artrit), lupus benzeri sendromlar, vaskülopati (Kawasaki benzeri hastalık, chilblain lezyonları, vaskülit) miyozit- rabdomiyoliz ve kronik yorgunluk spektrum bozukluğu sayılabilir. Guillian-Barré sendromu, immün trombositopeni, Miller Fischer sendromu ve tip 1 diabetes mellitus gibi çeşitli otoimmün ve otoinflatuar fenomenlerin ortaya çıkışı da literatürde yer bulmaktadır.

Otoimmün hastalığı olan ve immünomodülatör tedavi alan hastaların genellikle enfeksiyonlara daha yatkın olduğu düşünülmektedir. Bu hastalar için ciddi ve hatta hayatı tehdit eden bir COVID-19 seyri geliştireceği endişesi söz konusu olmuştur ancak yapılan çalışmalarda artış enfeksiyon riski görülmemiştir.

2.1.8.6. Nörolojik kompliyasyonlar

Merkezi ve periferik sinir sisteminin doğrudan viral enfeksiyonu, aşırı sitokinin yarattığı nöroksisite ve mikrotrombüs neticesinde enfarkt gelişimi nörolojik disfonksiyona sebep olmaktadır. Hem beyinde hem de diğer birçok organda küçük veya büyük tromboemboli oluşumu, COVID-19'lu hastaların önemli bir kısmında bildirilmiştir. İnsan postmortem beyin çalışmalarında SARS-CoV'nin nöronları ve glia'yı enfekte edebileceğini ve SARS-CoV-2'nin benzer nörovirülansa sahip olabileceğini gösterilmektedir ancak literatür SARS-Cov2'nin doğrudan viral ensefalit yerine immün aracılı kan beyin bariyeri hasarıyla ensefalopatiyi tetiklediğini desteklemektedir(63,64).

Hastaların bir kısmı baş ağrısı, baş dönmesi, enfarkt gibi nörolojik semptomlarla prezente olabilir. Enfeksiyon anormi, tat almada bozukluk ile semptomatik olabilir. En sık görülen nörolojik bulgular baş dönmesi ve baş ağrısıdır.

Ağır hastalarda serebrovasküler hastalık, bilinç değışikliğı, iskelet kası hasarı, gullian barre sendromu, akut nekrotizan ensafalit görölme olasılığı daha fazla olarak belirtilmektedir. Nörolojik sorunları nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilen veya yoğun bakım ünitesinde nörolojik defisitleri ortaya çıkan COVID-19 hastalarının mortalite riski daha yüksektir (63). COVID-19 enfeksiyonundan kaynaklanan potansiyel uzun vadeli nörolojik komplikasyonlar hala büyük endişe kaynağıdır(64)(53).

2.2. DİYABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM) insülin yapım eksikliği- insülin kullanımındaki bozukluklar- insüline reseptör düzeyinde direnç gelişmesiyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı ve kanda glukoz yüksekliğine sebep olan geniş spektrumlu komplikasyonlarla mortaliteye katkı yapan bir metabolizma bozukluğudur. Kan şekeri yüksekliği durumu akut ve kronik- mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla seyretmektedir. DM komplikasyonları sebebi ile sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik bir hastalıktır(65).

2.2.1. Epidemiyoloji

Diyabetes mellitus küresel olarak en yaygın ve görülen bulaşıcı olmayan hastalıklardan biridir. Tüm dünyada ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığı, inme, alt solunum yolu enfeksiyonları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyare ile ilişkili hastalıklar, HIV/AIDS (human immune deficiency virüs) ve akciğer kanserinden sonra 8. sırada yer almaktadır.

Diyabetin prevalansı her ülkede değışkendir; İngiltere’de %4, Almanya %11,8 ve Türkiye’de % 7.4’tür. DSÖ’ye göre 2020 itibari ile dünya çapında yaklaşık 422 milyon diyabet hastası yaşamaktadır. Bu hastaların çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerdedir. Diyabetin komplikasyonları nedeni ile her yıl 1,5 milyon insan ölmektedir(65,66). Sağlık harcamalarında en yüksek ödemeler yine diyabetes mellitus ve komplikasyonları sebebiyledir. Diyabet birçok ülkede önde gelen ölüm

nedenlerinden biridir. Ölüm sebepleri olarak inme, kalp krizi, böbrek yetmezliği gibi diyabet komplikasyonları sebebi ile olurken kayıtlara diyabet dışı ölüm olarak girmektedir. Aslında diyabete bağlı ölüm kaydedilenden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir(65,66)

2.2.2. DM tanı

DM ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında önemli değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayımlamış ve hemen ardından 1999'da DSÖ bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. Buna karşılık WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılında yayımlanan raporda 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir.

Diyabet tanı yöntemleri (67)

- *Açlık plazma glukoz ölçümü (APG)*: En az 8 saatlik gece açlığını takiben plazma glukoz düzeyinin ölçülmesi halen en fazla kabul gören ve en ucuz tanı yöntemidir. En az 2 kere bakılan APG düzeyi 126 mg/dL veya üzerinde ise diyabet tanısı konulur.

- *Oral glukoz tolerans testi (OGTT)*: Diyabet riski yüksek kişilerde OGTT (oral glukoz tolerans testi) yapılması diyabet veya prediyabet tanısı konulmasında yararlıdır. Bunun için 75 gr glukozlu sıvı içildikten 2 saat sonra kan glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması diyabet tanısı koydurur. Her iki durum izole veya birlikte aşikar diyabet için risk faktörüdür.

- *Rastgele kan glukoz ölçümü*: Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi) varlığında rastgele bir zamanda ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması da diyabet tanısı koydurur.

- *HbA1c*: HbA1c ölçümünde 2011'de diyabet tanı kriterleri arasına alınmıştır. Buna göre HbA1c $\geq$ %6,5 (48 mmol/mol) olması diyabet tanısı için kritik değer kabul edilmiştir. HbA1c $\geq$ %6,5 olması tanı koydurucudur(66).

Diabetes mellitus tanı kriterleri

	Aşkar DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C ^(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

^(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. ^(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. ^(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glükosillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Diyabete ilişkin semptom varlığında veya şüpheli durumlarda APG (açlık plazma glukozu), rastgele periferik glukoz şekeri ve/veya HbA1c bakılarak tanı konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında tanının daha sonraki bir gün, aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Tarama sonucu diyabet saptanmasa da 3 yılda bir testlerin tekrarlanması gerekmektedir.

DM veya prediyabet tanısı; APG, 2 saatlik OGTT veya HbA1c ölçümleri ile konulur. Tanı koymadan önce test mutlaka tekrarlanmalı veya diğer bir testle doğrulanmalıdır. İlk test tanı kriterlerinin üzerinde, ikinci test kriterler altında ise 3-6 ay sonra testin tekrarlanması önerilmektedir.

C -peptit: Pankreasta beta hücre rezervini gösteren en iyi testtir. LADA (latent otoimmün diyabet) veya Tip 1 DM'yi TİP 2 DM den ayırmada, insülin tedavisinin gerekli olup olmadığı düşünülen bazı Tip 2 DM olgularının faydalı olabilir. Yüksek hiperglisemisi olan ve kronik böbrek yetmeziği durumlarında C-peptid düzeyi güvenilir değildir.

2.2.2.1. Prediyabet

'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) artık 'Prediyabet' olarak kabul

edilmektedir. Plazma glukoz düzeyleri normalden yüksek olan fakat aşikar diyabet tanı kriterlerini karşılamayan değerler prediyabet olarak adlandırılır. Diyabet aşikar olmadan yaklaşık 5-10 yıl kadar süren uzun bir dönem olabilmektedir (66). Dünya Sağlık Örgütü ve IDF'nin 2006 raporunda normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve BAG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

2.2.3. DM-Etiyoloji

Diyabet ailede DM öyküsü olması, kadın cinsiyet, ileri yaş, etnik köken, obezite, sedanter yaşam, karbonhidrat ağırlıklı beslenme, stres, kentsel yaşam, gebelik, intrauterin beslenme bozuklukları DM için predispozan faktörlerdir.

2.2.4. Sınıflandırma

Diyabetlilerin çoğunluğunu tip1 DM ve Tip2 DM oluşturmakla beraber 4 grupta toplanmaktadır.

2.2.4.1. TİP1 DM

İnsüline bağımlı diyabet/ juvenil diyabet/ çocukluk çağında başlayan diyabet olarak da adlandırılmaktadır. Patolojide pankreas beta hücrelerinin çoğunlukla otoimmün hasarına bağlı olarak mutlak insülin eksikliği olması yatmaktadır. Adacık hücre otoantikorları, insülin otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz otoantikorları, tirozin fosfotaza karşı otoantikorlar ve anti- antikorların varlığı testlerle ortaya konabilir. Genetik yatkınlık ve henüz net olarak ortaya konmamış birçok çevresel faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Diyabet hastalarının %5-10'u tip 1 diyabetlidir ve tip 1 diyabetli birey sayısı gittikçe artmaktadır.

Tip 1 diyabet erken çocukluk döneminde akut ve hayatı tehdit eden diyabet komplikasyonları ile prezente olabilir. Çoğunlukla akut komplikasyonlar diyabetik acillerdir. Orta derecede hiperglisemi enfeksiyon, stres veya travma ile tetiklenerek ciddi dekompanse hiperglisemi ortaya çıkar ve sıklıkla DKA kliniğindedir. Hiperglisemi semptomatik olduğu andan itibaren hastanı monitörize hemodinamik takibi gerekmektedir (65–70).

2.2.4.2. Tip 2 DM

‘İnsüline bağımlı olmayan diyabet/ erişkin diyabet/ tip II diyabet’ olarak da isimlendirilir. Diyabetik hastaların %90’dan fazlasını oluşturarak en yaygın görülen diyabet formudur. Hücre-reseptör defektine bağlı (insülin direnci) / insülin salgılanmasında azalma/ inkreatin hormonların (barsaktan salgılanan glukagon like peptid-1: GLP-1ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid: GIP) salgılanmasında azalmaya bağlı olarak glukozun hücre içine girişi bozulur ve enerji olarak kullanılamaz; hücre içi hipoglisemi gelişir. Kas ve yağ doku olarak periferik dokularda insülinin etkisi yetersiz olduğundan glukozun hücreye girişi azalmıştır. Serumda hiperglisemi yaratarak hücreye giremeyen glikoz enerji defektine sebep olur. Serumda yüksek miktarda bulunan glukoz diğer yapısal elemanları glikozilleyerek metabolizma bozuklukları ve uzun dönem komplikasyonlara zemin yaratır. Genetik olarak yatkın kişilerde sedanter yaşam tarzı ile tetiklenen ve artarak devam eden insülin direnci sonucunda zamanla azalan insülin salınımı söz konusudur. Tüm dünyada toplumunun %5-10’u tip 2 diyabetlidir. Tip 2 diyabet çoğunlukla 40 yaşından sonra ortaya çıkar ve yaşlanma ile sıklığı artar. Son yıllarda yaşam tarzı- teknolojiye bağımlılık ve artan obezite sıklığı nedeniyle çocuk ve adolesan çağlarda da insidansı artmaktadır.

Herhangi bir risk faktörü olmayan 40 yaş üstü ve beden kitle indeksi (BKİ) normal olan erişkinler periyodik olarak taranması önerilmektedir. Bunun dışında BKİ > 25 kg/m² olan kişiler, diyabet açısından risk faktörü taşıyanlar, sedanter yaşam tarzı olan bireyler, birinci ve ikinci dereceden akrabalarda diyabet olan, yüksek riskli etnisiteden olma, ≥ 4 kg bebek doğuranlar, daha önce gestasyonel diyabet tanısı alanlar, düşük doğum ağırlıklı doğan bireyler, hipertansiyon tedavisi alan, HDL-kolesterol seviyesi 250 mg/dl üzeri olan, insülin rezistansının klinik bulguları olan, polikistik over sendromu, daha önceki değerlendirmelerde BAG veya BGT olması, kardiyovasküler hastalık varlığı, kronik dejeneratif beyin hastalığı olması veya antipsikotik ilaç kullanımı olan, organ nakli yapılmış hastalar tip2 DM açısından riskli gruba girerler ve tarama yapılması önerilmektedir (65–70)

2.2.4.3. Diğer Spesifik Tipler (65,69,70)

A. Hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

-MODY ler (tip 1-14)

-Mitokondriyal DNA

-11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)

-Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

-Leprechaunism- Lipoatrofik diyabet- Rabson-Mendenhall sendromu -Tip A insülin direnci - Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

-Fibrokalkülöz pankreatopati -Hemokromatoz - Kistik fibroz Neoplazi - Pankreatit -Travma/pankreatektomi - Diğerleri

D. Endokrinopatiler

-Akromegali- Aldosteronoma- Cushing sendromu- Feokromositoma Glukagonoma- Hipertiroidi- Somatostatinoma- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar: -Atipik anti-psikotikler- Anti-viral ilaçlar – beta adrenerjik agonistler- Diazoksid- Fenitoin- Glukokortikoidler – alfa İnterferon- Nikotinik asit- Pentamidin- Proteaz inhibitörler- Tiyazid grubu diüretikler- Tiroid hormonu- Statinler- Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)

F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları: -Anti insülin-reseptör antikorları

-Stiffman sendromu- Diğerleri

G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar: -Alström sendromu -Down sendromu Friedreich tipi ataksi- Huntington korea- Klinefelter sendromu- Laurence-Moon-Biedl sendromu -Miyotonik distrofi -Porfiria - Prader-Willi sendromu Turner sendromu - Wolfram (DIDMOAD) sendromu - Diğerleri

H. Enfeksiyonlar: -Konjenital rubella –Sitomegalovirus-Koksaki B- Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.2.4.4. Gestasyonel DM (GDM)

Genetik olarak yatkın gebelerde ortaya çıkan, gebeliğe bağlı insülin direnci söz konusudur. Genellikle asemptomatik seyreder. Gebelerde enfeksiyon riskini arttırarak erken doğum- diabetik anne bebeği gibi komplikasyonlar meydana gelir. Çoğunlukla gebeliğin sonlanmasıyla insülin direnci düzelir ancak sonraki gebelik durumunda tekrarlayabilir. Riskli gebelerde ilk prenatal vizitte GDM veya gestasyonel glukoz intoleransı araştırılmalıdır. GDM sahip birayler tip2 diyabet açısından risklidir. Diyet ve egzersiz programı ile glisemik kontrol sağlanamaz ise insülin tedavisine başlanılmalıdır. Tedavi hasta tarafından yapılacak periferik glukoz ölçümü ve idrar keton takibine göre düzenlenmelidir (65,67,68,70).

2.2.5. DM- Tedavi ve glisemik hedefler

Herhangi bir risk faktörü olmayan ve BMI normal olan 40 yaş üstü erişkinlerin periyodik olarak diyabet açısından taranması önerilmektedir.

Günümüzde tip1 DM ve genetik tipleri önleyebilecek etkin bir yöntem bulunma-maktadır. Tip 2 DM ve prediabet tespit edilmesiyle birlikte diyet ve yaşam tarzında değişiklikler medikal tedavi gerektirmeden aşikar diyabeti engelleyebilmektedir. Litaratürde fiziksel aktivite ve diyet programı ile tip 2 DM insidansında %47-58 oranında azalma tespit edilmiştir. Tip 2 DM'nin önlenmesinde ilaç tedavilerine yönelik metformin, alfa glukozidaz inhibitörleri, orlistat ve tiazolidindionların kullanıldığı çeşitli çalışmalarda %25-60 arasında değişen oranlarda diyabetin önlenildiği gösterilmiştir(67).

Glisemik kontrol hedefleri			
	İdeal	Hedef	Gebelikte
A1C	< %6 (< 42 mmol/mol)	≤ %6.5 (≤ 48 mmol/mol)	≤ %6.5 (tercihan ≤ %6; ≤ 42 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	70-100 mg/dL	70-120 mg/dL	60-95 mg/dL
Öğün sonrası 1. st PG	< 120 mg/dL	-	< 140 mg/dL* (tercihan < 120 mg/dL)
Öğün sonrası 2. st PG	< 130 mg/dL	< 140 mg/dL	120 mg/dL
* Gebelerde öğün sonrası 1. st PG hedef alınmalıdır. APG: Açlık plazma glukozu, 1. st PG: Birinci saat plazma glukozu, 2. st PG: İkinci saat plazma glukozu.			

Erken başlatılan glisemik kontrol ile mikro-makrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması amaçlanır. Bu sebeple hastaların tedavi- komplikasyonlar ve özbakım açısından eğitilmesi- yaşam tarzı değişiklikleri- kan basıncı, lipid profili ve kan şekeri optimizasyonu şarttır. Tip 1 ve Tip 2 diyabetlilerin tanı konmasından itibaren ilk 1 ay içinde, GDM' lilerin ise ilk hafta içinde diyetisyene yönlendirilmesi önerilmektedir.

Glisemik dalgalanmalarda özellikle hipoglisemi durumlarında kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda mortalite artabilir. Bu nedenle hipoglisemiden kaçınılarak glisemik dalgalanmayı en aza indirmek ana hedef olmalıdır. Glisemik hedefler bireysel farklılıklar göstermektedir (tablo 6). Yaşlı bireyler, 10 yıllık yaşam beklentisi düşük olan bireyler, uzun süredir diyabetli olan, hipoglisemi riski yüksek, uzun süredir kontrolsüz diyabeti olan, diyabete bağlı ilerlemiş komplikasyonları olan ve eşlik eden hastalıkları bulunan diyabetlilerde sıkı metabolik kontrol önerilmez. 2007 ve 2008 de sonuçları açıklanan ACCORD ve VADT çalışmalarında yaşlı ve diyabet süresi 10 yılın üzerinde olan grupta sıkı metabolik kontrolün hatta hipogliseminin kardiyovasküler olay insidansını arttırdığı gösterilmiştir. Hipoglisemi semptomlarını tarifleyemeyen veya sık hipoglisemiye giren hastalar için hedef HbA1c nin %7.5'dan düşük olması hedeflenmelidir.

2.2.6. Diyabetes mellitus komplikasyonları

i. Akut komplikasyonlar

- diyabetik ketoasidoz
- hiperosmolar hiperglisemik durum
- laktik asidoz
- hipoglisemi

ii. Kronik komplikasyonlar

a) Makrovasküler komplikasyonlar

- kardiyovasküler
- serebrovasküler
- periferik damar hastalığı

b) Mikrovasküler komplikasyonlar

- diyabetik nefropati
- diyabetik retinopati
- diyabetik nöropati

iii. Diğer komplikasyonlar: Cilt, eklem, kemik dejenerasyonu, diyabetik ayak, nörobilişsel bozukluklar ve enfeksiyona yatkınlık

2.2.6.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları sıklıkla metabolik aciller olarak görülür ve mortalite nedeni olabilmektedir.

Diyabetin acil durumları dörte ayrılır:

- * Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- * Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- * Laktik asidoz (LA) * Hipoglisemi

2.2.6.1.1. Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum

Diyabetik ketoasidoz ve HHD, insülin eksikliği ve 300 mg/dl'yi aşan hiperglisemi sonucu meydana gelirler. Bu iki metabolik acil durumun tedavileri benzerdir. Aslında DKA ve HHD patogenezi hemen hemen aynı olup prezentasyon farklılığı söz konusudur. DKA'da insülin eksikliği, HHD' de ise dehidratasyon ana sorundur. DKA'da mutlak insülin eksikliği sebebi ile aşırı lipoliz meydana gelerek ketonemi ve ketonüri oluşur. HHD'de az miktarda insülinin bulunması lipolizi baskılamak için yeterlidir ve ketozis görülmez.

İnfeksiyonlar (en sık idrar yolu, solunum yolu enfeksiyonu), insülin tedavisindeki hatalar (insülini kesme, doz atlama, doz yetersizliği, hatalı enjeksiyon tekniği, insülinin miadının geçmiş olması, insülin pompasının malfonksiyonu vb.), diyet sırasında yapılan hatalar, serebrovasküler olaylar, alkol, pankreatit, miyokard infarktüsü, travma, yanık, karbonhidrat toleransını bozan ilaçlar (kortikosteroidler gibi), yeme bozuklukları, hipertiroidi gibi endokrinolojik sorunlar altta yatan sebep olabilir. Ancak vakaların %25'inde DKA'nın nedeni belli değildir ve %25 vakada tip1 DM nin ilk semptomu olarak prezente olur.

HHD bir sendrom olmayıp metabolik dekompanseasyonun bir ucu olarak da değerlendirilmektedir. Genel olarak 50 yaşın üzerindeki kişilerde görülür. Olguların %25-35'i daha önceden tanı almamış olan tip 2 DM hastalarıdır. DKA'ya göre daha uzun sürede gerçekleştiği ve ancak son raddede klinik verdiği için mortal seyretme ihtimali daha yüksektir.

DKA'da plazma glukoz düzeyi >300 mg/dl (gebelikte >250 mg/dl), ketonemi ≥ 3 mmol/l, idrarda keton $\geq 2+$, kan pH ≤ 7.30 , serum bikarbonat (HCO_3) düzeyi ≤ 15

mEq/l, serum osmolaritesi hafif yüksek bulunur. DHH'de plazma veya idrarda keton cisimciklerinin olmaması, plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesinin çok yüksek olması ile DKA'dan kolaylıkla ayırt edilebilir. Plazmada glukoz >600 mg/dl ve ozmolarite ≥ 320 mOsm/kg ise DHH tanısı için yeterlidir.

DKA veya HHD hastalarının pek çoğunda dehidratasyon, elektrolit bozukluğu ve asidoza bağlı olarak hafif ya da orta derecede lökositoz (<15000) görülür. Eşlik eden infeksiyon lökositozu artırabilir, bazı hastalarda serum amilaz ve lipaz düzeyleri normal üst sınırın 2-3 katını aşmayacak şekilde yükselebilir. Çoğunlukla primer anyon açıklı asidoz mevcuttur. Bir kısım olguda ise mikst asidoz söz konusudur. DKA'da ortalama 5-7 litre sıvı açığı vardır. Hiperglisemi nedeniyle başlangıçta hiponatremi görülebilir fakat tedavide düzeltilmiş serum sodyum düzeyi dikkate alınmalıdır. Bazı vakalarda ise eşlik eden ağır hipertrigliseridemi nedeniyle psödohiponatremi söz konusu olabilir. Ağır insülin eksikliği, hipertonisite ve asidoz nedeniyle hiperpotasemi görülebilir. Başlangıç potasyumu normalin alt sınırında veya düşük ise ağır bir K⁺ eksikliğini düşünülmelidir.

DKA/HHD'da tedavinin hedefleri; dolaşım hacmi ve doku perfüzyonunu düzenlemek, serum glukoz ve ozmolalitesini normal sınırlara getirmek, idrar ve serumdaki keton cisimlerini temizlemek, elektrolit dengesini düzeltmek ve metabolik dekompanse duruma geliş süresindeki kolaylaştırıcı faktörleri tanımak ve düzeltmektir. DKA'nın başarılı bir şekilde tedavisi sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, hipergliseminin düzeltilmesi ve eşlik eden hastalık durumlarının tedavisi ile mümkündür. Tedavi sırasında klinik ve laboratuvar bulguları sık aralıklarla izlenmesi şarttır.

2.2.6.1.2. Laktik asidoz

Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığı bulunanlarda görülen, dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersizliğinden kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir. Laktik asit birikimi, laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulduğuna işaret eder. Kan laktat düzeyi >5 mmol/l geçmesi ile laktik asidozdan bahsedilir. Prognozu kötüdür ve yoğun bakım takibi gerektirir.

2.2.6.2. Kronik komplikasyonlar

Tip I diyabetli bireylerin koroner kalp hastalığı ve periferik damar hastalığına yakalanma olasılığı daha yüksektir. Aksine tip II diyabetli bireylerde obezite, periferik damar hastalığı, büyük arter ateroskleroza ve inme geçirme olasılığı daha yüksektir(71).

2.2.6.2.1. Kardiyovasküler komplikasyonlar:

Diyabetli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (KVH) en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Akut koroner sendrom, miyokard infarktüsü öyküsü, stabil veya unstabil angina, koroner ya da diğer arteriyel revaskülarizasyon, inme, geçici iskemik atak veya periferik arteriyel hastalık, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olarak kabul edilmektedir. Tip 2 diyabetlilerde özellikle koroner arter hastalığı (KAH) riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat daha yüksektir. Bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Diyabet hastalarında ateroskleroz daha erken yaşlarda ortaya çıkar ve multisegmenter tutulumla seyreder. Ayrıca diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörüdür.

DM süresi 10 yıl veya üzerinde olup uç organ hasarı olmayan ve ek olarak bir kardiyovasküler risk faktörü olan hastalar kardiyak açısından yüksek risklidir. 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riski %5-10 dur. Diyabet süresi 10 yıl altında olan ve herhangi bir risk faktörü olmayan 35 yaş altında tip 1 diyabetli veya 50 yaş altı tip 2 diyabetli hastalar KVH açısından orta risklidir. 10 yıllık kardiyovasküler ölüm riski %1-5 kabul edilmektedir(35,38,66).

ADA yayınladığı Diyabetlilerde Standart Bakım Kılavuzu'nda kardiyovasküler sonuçlarda düzelme sağlayamayacağı için, asemptomatik diyabetli bireylerde KAH açısından tarama yapılmasını önermemektedir. Buna karşılık Avrupa ekolü diyabetli bireylerde KAH açısından rutin değerlendirme yapılmasını tavsiye etmektedir (60,65). Tip 2 diyabetlilerin %50'sinde kalp yetersizliği gelişebilir. Diyabetlilerde genellikle ilk ilaç olarak tercih edilen metformin stabil kalp yetersizliği bulunan ve eGFR >30 ml/dk/ m² olan hastalara önerilir(70).

2.2.6.2.2. Periferik arter komplikasyonları

Aorta, koroner ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen durumları tanımlar. Periferik arter hastalığı riski 2 kat artmıştır. Karotid arter hastalığı olan diyabetli hastalarda tanı ve tedavi diyabeti olmayan hastalarla aynıdır. Sıklıkla alt ekstremitelerde prezente olur. Progresif arteriel daralmaya bağlı intermitan klaudikasyon, istirahatle ağrı, ülserasyon ve gangren kliniğinde görülebilir(65).

2.2.6.2.3. Serebrovasküler komplikasyonlar

İnme/stroke diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar içinde değerlendirilir. İnme veya tekrarlayan iskemik atak geçiren hastaların yaklaşık üçte birinde diyabetli olmak risk faktörüdür ve mortalite daha yüksek seyretmektedir. Patogeneizde vasküler endotel disfonksiyon, damar duvarlarında aterosklerotik yapısal değişiklikler ve vazomotor fonksiyonda bozulma mevcuttur(71). Tip 2 diyabetli hastalar inme, demans ve depresyon dahil olmak üzere nörobilişsel bozuklukları geliştirme riski altındadır. Bu durumlar diyabetin klasik mikrovasküler komplikasyonları olarak kabul edilmese de mikrovasküler disfonksiyon olduğu düşünülmektedir. Serebral mikrovasküler hastalık süreçlerin diyabetin başlangıcından önce başladığını düşünülmektedir(72–74).

2.2.6.2.4. Diyabetik Retinopati

Diyabetes mellitus erişkin yaştaki diyabetli hastalarda en önemli körlük nedenidir. Diyabetik retinopatinin önemli bir diğer klinik bulgusu maküla ödemidir. Nonproliferatif mikrovasküler bozuklukla seyreden evre takip eden dönemde proliferatif evreye geçip hemoraji ve retina dekolmanı riski artmaktadır(73).

2.2.6.2.5. Diyabetik nefropati

Erişkin yaştaki diyabetli hastalarda nefropati en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterize olur. Tip 1 diyabette başlangıçtan 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, Tip 2 DM’de ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR (glomerüler filtrasyon hızı) ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diyabetik nefropatinin

progresyonunu izlemek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir. Mikroalbuminüriye veya GFR düşüklüğüne sebep olabilecek diğer geçici sorunlar (kontROLSÜZ HT, üriner enfeksiyon, hipovolemi, egzersiz, ateş, belirgin hiperglisemi, dekompanse kalp yetmezliği vb.) varsa, bu sorunlar düzeltilene kadar nefropati açısından tarama testleri yapılmamalıdır(68,73).

Nefropati son-dönem böbrek yetersizliğine ilerlemenin en önemli sebebidir. Kronik böbrek yetersizliği (KBY) bulunan diyabetli hastalarda 3-6 ayda bir sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranı ile birlikte eGFR'nin hesaplanması yapılması gereklidir(74).

2.2.6.3. Diyabetik nöropati

Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal simetrik duysal polinöropati, enfeksiyon ve iskemiyle birlikte ayak amputasyona gidiş ile sonuçlanabilen ve tüm periferik sinirleri ilgilendiren durumları içerir. Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir. Periferik nöropati, gastroparezi, mononöropati ve otonomik disfonksiyon olarak karşımıza çıkar. En sık periferik nöropati görülmektedir(73). Klinik olarak otonom nöropati hipogliseminin farkında olamama, istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, kalp hızı değişkenliğinin azalması, sessiz myokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm riski sebebi ile dikkatle takip edilmelidir(65–67).

2.2.7. Diyabetes mellitus ve yoğun bakım takibi

Yoğunbakım ünitelerinde takibe alınan daha önceden bilinen diyabet veya yeni ortaya çıkan diyabet olgularında hiperglisemi tedavisi hastanın mortalite ve morbiditesini belirleyen önemli faktörlerden biridir. Hastada kan glukoz düzeylerini 81-108 mg/dl içinde tutacak şekilde sıkı kan şekeri takibinin etkileri araştıran çalışmada yoğun bakımda sıkı glisemik kontrol grubundaki hastalarda 90 günlük mortalite konvansiyonel izlem grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve sıkı kontrol grubunda kardiyovasküler nedenlerle ölümler ve ciddi hipoglisemi atakları daha yüksek bulunmuştur(75).

2.2.8. Diyabetik hastalarda glukokortikoid kullanımı

Kortikosteroid tedavinin sık görülen yan etkilerinden biri hiperglisemidir. Bilinen diyabeti olmayan ancak kortikosteroid kullanan hastaların %20-50'sinde hiperglisemi ortaya çıkmaktadır. Glukokortikoidlerin oluşturduğu hiperglisemi hiperosmolar hipergliseminin en sık sebeplerindendir. Tip 2 DM'ye genetik olarak yatkınlığı olanlarda glukokortikoid tedavisinde artan hiperglisemi ile diyabet aşık hale geçebilir(76)

Glukokortikoidler post-reseptör mekanizmaları etkileyerek periferik ve kısmen hepatik insülin duyarlılığını azaltırlar. OGTT'de glukoza insülin yanıtı azalır. Bilinen diyabetlilerde yüksek doz prednizolon (≥ 30 mg/gün) kullanılması kan şekeri regülasyonu bozar, kısa etkili insülin gereksinimini artırır. Fizyolojik dozun üzerinde (>7.5 mg/gün) prednizolon kullanan hastalarda ortaya çıkan insülin rezistansı ve hiperglisemi steroid kesildikten sonra çoğunlukla normale döner. Genetik olarak diyabet yatkınlığı olan kişilerde hiperglisemi süreklilik arz ederek diyabet semptomatik hale geçebilir. Yüksek doz kortikosteroid kullanımına bağlı hipergliseminin optimal tedavisi konusunda herhangi bir konsensus yoktur. Bununla birlikte steroid başlandıktan sonra PG düzeylerinin 48 saat süreyle izlenmesinde yarar vardır. Hipergliseminin kontrol altına alınması için bazal-bolus insülin tedavisi ile hipoglisemiden kaçınarak düzeltme dozlarının uygulanması gerekebilir (65,74,76).

2.2.9. Diabetes mellitus ve enfeksiyon & Covid-19

Diyabetin COVID-19 enfeksiyonunun gelişme riskini arttırdığına dair kanıt yoktur. Literatürdeki tüm çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonuna bağlı mortalite ve morbiditenin daha fazla olduğu saptanmış olup DM en sık görülen komorbiditeler arasındadır. Diyabet sıklığının yaşla artması ve diğer komorbiditelerle birlikteliği nedeniyle COVID-19 gelişen diyabetli bireylerin çok daha fazla riske sahiptir.

COVID-19 enfeksiyonu diyabetli bireylerde daha ağır klinikle seyretmektedir. Diyabet; ileri yaş, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, obezite, KOAH ve malignite ile birlikte COVID-19 mortalitesinin bağımsız belirleyicilerinden biri olarak bulunmuştur. Diyabetli bireylerde immün modülasyon

bozulmuş olup inflamatuvar sitokin yanıtı artmıştır ve multi organ disfonksiyonuna gidiş daha hızlıdır. Literatürde COVID-19 kaynaklı insülin üretiminde bozulma, sitokin sebebi ile ortaya çıkan insülin direnci ve glukokortikoid tedavisi glukoz metabolizmasının bozukluklar komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır (66,73,75,76).

Kronik hiperglisemi ve insülin direncine bağlı olarak virüsün konağa daha kolay enfekte etmesine, T hücre fonksiyonlarında bozulmaya, viral klirenste azalmaya ve aşırı immün yanıt oluşmasına sebep olarak hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasına gidişi kolaylaştırarak diyabetli hastalarda COVID-19'un mortal seyretmesinin sebep olabilir. COVID-19 enfeksiyonu ve glukokortikoidlerinde yer aldığı konservatif metabolik kontrolü iyi olmayan prediyabetli hastalarda glisemi regülasyonunda daha da bozulmaya neden olarak aşikar diyabetin ortaya çıkmasına yol açabilir. COVID-19 enfeksiyonunun diyabetik ketoasidoz ya da akut hiperglisemi ile prezente olabilir. Viral enfeksiyonun otoimmün diyabeti indüklemesi ve virüsün beta hücrelerini enfekte ederek non-immün insülinitis oluşturması söz konusu olabilir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren bir hasta stabil olduktan sonra klinik olarak tip 1 diyabetle uyumlu tablo devam ediyorsa adacık otoantikorlarına bakılmalıdır(67,75).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Türü ve Tasarımı

Çalışmamıza SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma hastanesi Mart 2020 -Mart 2022 tarihleri arasında ICD 10 tanı kodlama sistemine göre ‘U07.3 COVID-19’ tanısı ile 3.basamak pandemi yoğun bakım ünitesinde takibe alınan 18 yaş üstü 112 diyabetes mellitus tanılı hasta incelemeye alındı.

Çalışmamıza 18 yaş altı hastalar, gebeler, çoklu yoğun bakım yatışı olan hastalar, postop hastalar, diğer viral pnömoniler sebebi ile yoğun bakım takibi ihtiyacı olan hastalar ve COVID-19 tanılı postop hastalar dahil edilmedi.

Belirlenen süreler içerisinde 3.basamak pandemi yoğun bakım ünitesinde takipli kesin ve olası COVID-19 tanılı tüm hastaların verileri hastanenin otomasyon sistemi üzerinden tarandı. Hastaların cinsiyetleri, COVID-19 tanısı alma yöntemleri (PCR veya Torax BT ile birlikte klinik COVID-19 pnömonisi tanısı), yoğun bakım yatışında mevcut komorbiditeleri, hastaların yoğun bakım yatışında sahip oldukları diyabetik komplikasyonları, insülin infüzyonu alma durumları, metilprednizolon tedavisi alma durumları yoğun bakım takiplerinde gelişen komplikasyonları, treakea-idrar- kan kültür sonuçları, yoğun bakıma yatış ve yoğun bakımdan çıkış laboratuvar değerleri ve bu parametrelerin mortaliteye etkisi değerlendirildi. 0,5-1 mg/kg/gün metilprednizolon alan grup düşük doz steroid, 250mg/gün ve üzerinde metil prednizolon alan grup pulse steroid tedavisi almış grup olarak sınıflandırıldı. Laboratuvar parametreleri olarak kültür sonuçları (treakea- idrar- kan), tam kan sayımı (beyaz küre-nötrofil-lenfosit-nötrofil lenfosit oranı-trombosit), trombotik biyobelirteçler (d-dimer), böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, akut faz reaktanları ve enfektif parametreler (LDH -CK -CRP -IL-6 -prokalsitonin-ferritin) değerlendirildi.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorow simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney-u testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanamadığında

fischer test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 112 hasta değerlendirilmiştir. 81 hastanın sonuçları mortalite ile sonuçlanmıştır; yatan hastaların %52,7 si erkekti ve %92,9 u Türk vatandaşıydı. Mortalite olmayan grupta yaş ortalaması 71, mortalite olan grupta yaş ortalaması 69 idi. Erkeklerde %53,1 oran ile kadınlara göre mortalite oranı daha yüksekti. Mortalite olan grupta erkek ve kadın cinsiyet oranı anlamlı değişiklik görülmemiştir (p <0.05). (Tablo 1).

Tablo 1. Demografik veriler

Yaş (YIL ort±ss)		68.7±11.6	
Cinsiyet-Uyruk			
		n	%
Kadın		53	47.3%
Erkek		59	52.7%
Uyruk	TC	104	92.9%
	Yabancı uyruklu	8	7.1%
Yatış Tanısı			
Solunum Yetmezliği		106	94.6%
Akciğer Ödemi		2	1.8%
Denge Kaybı		5	4.5%
Diğer		3	2.7%
Ek Hastalık			
Hipertansiyon		67	59.8%
İ.K.H		32	28.6%
KBY		29	25.9%
Malignensi		14	12.5%
Kalp Yetmezliği		14	12.5%
KOAHA		13	11.6%
SVO		10	8.9%
Dializ Gereksinimi		7	6.3%
Hipotiroidi		4	3.6%
Diğer Hastalık		36	32.1%
Diabet İlacı Kullanımı		26	23.2%
Diğer İlaç Kullanımı		37	33.0%
Tanı alma			
PCR		78	69.6%
Torax BT		33	29.5%

Komorbidite olarak hipertansiyon, böbrek yetmezliği, diyaliz gereksinimi, kalp yetmezliği, İKH, hipotiroidi, SVO, malignensi görülme oranı; mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Genel hasta verileri

		n	%
<i>Kültür pozitifliği olan hasta sayısı</i>			
Kan Kültürü		51	45.5%
Trakea Kültürü		20	17.9%
İdrar Kültürü		20	17.9%
<i>DM ile ilişkilendirilebilecek akut komplikasyon oranı</i>			
<i>DM Komplikasyonu</i>			
ABY		45	40.2%
AKS		22	19.6%
Diyabetik Ketoasidoz		4	3.6%
<i>Covid-19 ile ilişkilendirilebilecek klinik durumlar</i>			
ARDS-invaziv mekanik ventilatör desteği		84	75.0%
HFNC ile takip edilen solunum yetmez...		19	17.0%
ABY		55	49.1%
MOF		14	12.5%
Diğer		29	25.9%
<i>Metilprednizolon tedavi dozu</i>			
0,5-1 mg/kg		87	77.7%
Pulse		25	22.3%
<i>İnsülin infüzyonu alma oranları</i>			
İnsülin infüzyonu	Var	46	41.1%
	Yok	66	58.9%
İnsülin infüzyonu >24sa		53	80,3%
İnsülin infüzyonu <24 sa		13	19,7%
Mortalite	Var	31	27.7%
	Yok	81	72.3%

Tablo 3. Laboratuvar değerleri

	Min-Mak	Ort.±ss
WBC (10 ⁹ /L)	1.9 - 63.1	12.4 ± 7.4
HB (g/dl)	6.6 - 17.4	11.3 ± 2.5
PLT (10 ⁹ /L)	30.0 - 531.0	240.1 ± 109.2
Nötrofil(10 ⁹ /L)	1.5 - 97.0	16.3 ± 20.2
Lenfosit(10 ⁹ /L)	0.03 - 86.30	2.44 ± 9.12
NLR	0.1 - 3233.3	64.3 ± 337.4
PLT (10 ⁹ /L)	3.3 - 3600.0	399.4 ± 487.5
CRP (mg/L)	0.1 - 449.0	151.2 ± 113.2
ÜRE (mg/L)	24.3 - 328.8	89.7 ± 62.6
ALT(U/L)	4.0 - 1500.0	73.2 ± 196.1
AST(U/L)	12.0 - 3360.0	135.0 ± 427.8
LDH(IU/L)	188.2 - 2736.0	567.6 ± 383.5
Kreatin kinaz (IU/L)	16.0 - 1725.0	239.7 ± 358.1
Ferritin(ng/ml)	18.4 - 8000.0	845.2 ± 935.2
Prokalsitonin (mcg/L)	0.04 - 188.00	7.16 ± 24.64
D-dimer (ng/l)	0.23 - 20.00	2.78 ± 2.37
Fibrinojen(mg/dl)	11.0 - 1199.0	617.5 ± 260.6
IL6	14.3 - 3805.0	588.4 ± 1035.2
HbA1c(%9)	5.6 - 967.5	87.8 ± 277.1
Kreatinin(mg/dl)	0.30 - 88.46	3.53 ± 9.69

Hastaların yaşı, cinsiyet ve uyruk dağılımı mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir($p>0.05$). Yatış tanısı olarak solunum yetmezliği, akciğer ödemi, denge kaybı, melena kaydedilme oranı mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p> 0.05$) (Tablo 4).

PCR pozitifliğiyle tanı alma oranı mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p: 0.010$). Toraks BT ile tanı alma oranı mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p:0.024$). (Tablo 4)

Hastaların yaşı, cinsiyet ve uyruk dağılımı mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir($p>0.05$). Yatış tanısı olarak solunum yetmezliği, akciğer ödemi, denge kaybı, melena kaydedilme oranı mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p> 0.05$) (Tablo 4).

Komorbidite olarak KOAH görülme oranı mortalite olan grupta oranı mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p: 0.00$) (Tablo 4).

DM için ilaç kullanımı, diğer komorbiditeler için ilaç kullanım oranı mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). (Tablo 4) Pulse steroid kullanım oranı mortalite olan grupta mortalite olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p:0.047$)

Tablo 4. Mortalite verileri

		Mortalite (-)		Mortalite (+)		p
		n	%	n	%	
Yaş		69.0	± 11.5	68.5	± 11.7	0.831
Cinsiyet	Kadın	15	48.4%	38	46.9%	0.889
	Erkek	16	51.6%	43	53.1%	
Uyruk	TC	28	90.3%	76	93.8%	0.519
	Yabancı	3	9.7%	5	6.2%	
Yatış tanısı						
Solunum Yetmezliği		29	93.5%	77	95.1%	0.668
Akciğer Ödemi		1	3.2%	1	1.2%	0.479
Denge Kaybı		2	6.5%	3	3.7%	0.616
Melena		0	0.0%	0	0.0%	1.000
Diğer		1	3.2%	2	2.5%	1.000
Ek Hastalık						
Hipertansiyon		19	61.3%	48	59.3%	0.844
KBY		7	22.6%	22	27.2%	0.621
Dializ Gereksinimi		1	3.2%	6	7.4%	0.671
KOAHA		9	29.0%	4	4.9%	0.000
Kalp Yetmezliği		6	19.4%	8	9.9%	0.175
İ.K.H		10	32.3%	22	27.2%	0.593
Hipotiroidi		2	6.5%	2	2.5%	0.306
SVO		2	6.5%	8	9.9%	0.570
Malignensi		2	6.5%	12	14.8%	0.231
Diğer Hastalık		8	25.8%	28	34.6%	0.374
İlaç						
Diyabet için ilaç Kullanımı		9	29.0%	17	21.0%	0.367
Diğer İlaç Kullanımı		10	32.3%	27	33.3%	0.914
Steroid	Düşük doz	28	90.3%	59	72.8%	0.047
	Pulse	3	9.7%	22	27.2%	
Tanı alma						
PCR	(-)	15	48.4%	19	23.5%	0.010
	(+)	16	51.6%	62	76.5%	
Torax BT	(-)	17	54.8%	62	76.5%	0.024
	(+)	14	45.2%	19	23.5%	
†Bağımsız örneklem t test / χ² Ki-kare test(Fischer test)						

Geliş HB değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son ölçüm HB mortalite olan grupta değeri mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.007$). (Tablo 5)

Geliş PLT değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son ölçüm PLT değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.00$). (Tablo 5)

Geliş ölçüm ve son ölçüm nötrofil değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.014$, $p= 0.001$). (Tablo 5)

Geliş ve son ölçüm NLR (nötrofil lenfosit oranı) değeri mortalite olan grupta geliş ölçüm, mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.006$, $p=0.000$). (Tablo 5). Geliş, son ölçüm PLR (platelet lenfosit oranı) değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 5)

Geliş lenfosit değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son ölçüm lenfosit değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.001$). (Tablo 5)

Geliş ölçüm, son ölçüm nötrofil değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p= 0.0014$, $p=0.001$). (Tablo 5)

Geliş CRP değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son ölçüm CRP değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.000$). (Tablo 5)

Geliş WBC değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son ölçüm WBC değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p= 0.001$). (Tablo 5)

Tablo 5. Laboratuvar verileri ve mortalite ilişkisi -1

	Mortalite (-)	Mortalite (+)	P
	Ort.±ss	Ort.±ss	
WBC (10⁹/L)			
Geliş	11,2 ± 5,3	12,8 ± 8,1	0,328
Son	10,0 ± 5,7	19,3 ± 14,6	0,001
HB(g/dl)			
Geliş	11,6 ± 2,8	11,1 ± 2,3	0,330
Son	10,7 ± 2,0	9,5 ± 2,1	0,007
PLT (10⁹/L)			
Geliş	244,7 ± 98,1	238,4 ± 113,6	0,767
Son	273,9 ± 102,6	146,3 ± 110,9	0,000
Nötrofil(10⁹/L)			
Geliş	11,4 ± 12,8	18,2 ± 22,1	0,014
Son	10,3 ± 13,4	19,0 ± 17,7	0,001
Lenfosit			
Geliş	2,1 ± 3,5	2,6 ± 10,5	0,108
Son	1,5 ± 0,9	1,2 ± 2,2	0,001
NLR			
Geliş	11,1 ± 8,9	84,7 ± 395,5	0,006
Son	11,6 ± 18,3	173,5 ± 1104,0	0,000
PLR			
Geliş	292,2 ± 242,5	440,4 ± 549,1	0,218
Son	305,2 ± 315,0	705,1 ± 2324,8	0,699
CRP (mg/L)			
Geliş	123,6 ± 116,2	161,9 ± 110,9	0,053
Son	71,6 ± 88,9	182,6 ± 123,6	0,000

Geliş kreatin kinaz değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son ölçüm kreatin kinaz değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.00$). (Tablo 6)

Geliş ferritin değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son ölçüm ferritin değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.00$). (Tablo 6)

Geliş ve son ölçüm prokalsitonin değeri mortalite olan grupta, mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.025$, $p = 0.00$). (Tablo 6)

Geliş D-Dimer değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son ölçüm D-dimer değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.00$). (Tablo 6)

Geliş, son ölçüm fibrinojen değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$, $p > 0.05$). (Tablo 6)

Geliş kreatinin değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son ölçüm kreatinin değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.009$). (Tablo 6)

IL-6, HbA1c değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı ($p > 0.05$, $p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Geliş AST değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son ölçüm AST değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.00$). (Tablo 6)

Geliş ve son ölçüm LDH değeri mortalite olan grupta, mortalite olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti ($p=0.027$, $p=0.00$). (Tablo 6)

Geliş üre değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son ölçüm üre değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.00$) (Tablo 6)

Geliş ALT değeri mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son ölçüm ALT değeri mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.00$). (Tablo 6)

Tablo 6. Laboratuvar değerleri ve mortalite ilişkisi-2

	Mortalite (-)		Mortalite (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
ÜRE (mg/l)					
Geliş	78.7 ± 52.6	53.2	94.0 ± 65.9	70.7	0.132 ^m
Son	68.8 ± 54.5	52.0	147.2 ± 73.7	142.0	0.000 ^m
ALT(IU/L)					
Geliş	80.9 ± 264.7	25.0	70.3 ± 164.5	28.4	0.728 ^m
Son	44.0 ± 77.3	27.0	321.8 ± 797.5	55.0	0.000 ^m
AST(IU/L)					
Geliş	145.8 ± 476.2	40.0	130.8 ± 410.9	41.0	0.610 ^m
Son	38.6 ± 34.1	26.0	487.6 ± 1331.3	97.0	0.000 ^m
LDH(IU/L)					
Geliş	449.1 ± 200.5	399.0	607.6 ± 421.5	515.0	0.027 ^m
Son	365.5 ± 130.6	334.0	931.2 ± 926.6	598.5	0.000 ^m
Kreatin kinaz (IU/L)					
Geliş	230.5 ± 288.7	111.0	242.8 ± 380.2	90.0	0.248 ^m
Son	149.9 ± 187.6	73.5	1014.5 ± 2445.1	450.0	0.000 ^m
Ferritin(ng/ml)					
Geliş	912.8 ± 1583.9	442.0	823.6 ± 612.2	659.0	0.139 ^m
Son	407.4 ± 330.7	386.5	1316.9 ± 649.9	1469.5	0.000 ^m
Prokalsitonin(mcg/L)					
Geliş	6.9 ± 33.6	0.5	7.3 ± 20.4	1.0	0.025 ^m
Son	1.3 ± 5.3	0.2	9.1 ± 19.0	2.2	0.000 ^m
D-dimer(ng/dl)					
Geliş	2.3 ± 1.6	2.0	2.9 ± 2.6	2.8	0.317 ^m
Son	2.3 ± 1.6	2.3	4.3 ± 3.7	4.0	0.000 ^m
Fibrinojen mg/l)					
Geliş	549.9 ± 151.6	536.1	627.4 ± 272.8	624.0	0.308 ^m
Son	365.5 ± 250.8	423.4	672.5 ± 337.0	626.0	0.062 ^m
Kreatinin (mg/l)					
Geliş	1.7 ± 1.4	1.5	4.2 ± 11.3	1.4	0.371 ^m
Son	1.2 ± 1.0	0.9	6.3 ± 21.9	3.0	0.000 ^m
IL6	106.2 ± 74.9	96.9	749.1 ± 1157.1	149.0	0.096 ^m
HbA1c(%)	7.6 ± 2.8	6.6	145.0 ± 362.7	8.1	0.143 ^m
^m Mann-whitney u test					

Covid-19 komplikasyonu olarak ARDS, ABY, MOF görülme oranı mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0.038, p=0.0, p=0.0).

İnsülin gereksiniminin olması ve olmaması oranı mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p> 0.05).

Kan ve trakea kültüründe üreme oranları mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,03, p=0.012). İdrar kültüründe üreme oranı mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p> 0.05). (Tablo 7)

Diyabet komplikasyonu olarak AKS, diyabetik ketoasidoz, diğer komplikasyon mevcudiyet oranı mortalite olan ve mortalite olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). (Tablo 7)

Tablo 7. Kültürde üreme ve mortalite ilişkisi

	Mortalite (-)		Mortalite (+)		p
	n	%	n	%	
Kültürde Üreme					
Kan Kültüründe Üreme	9	29.0%	42	51.9%	0.030 χ^2
Trakea Kültüründe Üreme	1	3.2%	19	23.5%	0.012 χ^2
İdrar Kültüründe Üreme	4	12.9%	16	19.8%	0.397 χ^2

Yatışta diyabet komplikasyonu ve takiplerde COVID-19 komplikasyonu olarak her durumda AB görülme oranı mortalite olan grupta oranı mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.0$)

Covid-19 komplikasyonu olarak HFNC ile takip edilme oranı mortalite olan grupta mortalite olmayan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.0$). (Tablo 7)

Tek değişkenli modelde WBC, HB, PLT, nötrofil, lenfosit, NLR, CRP, üre, kreatin, AST, LDH, kreatin kinaz, ferritin, prokalsitonin, D-dimer değerleri, komorbidite olarak KOAH tanılı olma, kan – trakea kültürlerinde üreme, Torax BT veya PCR ile alma, DM komplikasyonu olarak ABY görülmesi, takipte ARDS ye ilerleme, HFNC ile takip gereksinimi, Covid-19’a bağlı ABY görülme oranı mortalite olan ve olmayan hastaları ayırımında anlamlı etkinlik gözlenmiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. DM ve COVID-19 komplikasyonlarının mortalite ile ilişkisi

DM Komplikasyonu					
ABY	4	12.9%	41	50.6%	0.000 χ^2
AKS	5	16.1%	17	21.0%	0.563 χ^2
Diyabetik Ketoasidoz	2	6.5%	2	2.5%	0.306 χ^2
Diğer	8	25.8%	25	30.9%	0.599 χ^2
Covid-19 Komplikasyon					
ARDS	19	61.3%	65	80.2%	0.038 χ^2
HFNC	16	51.6%	3	3.7%	0.000 χ^2
ABY	3	9.7%	52	64.2%	0.000 χ^2
MOF	0	0.0%	14	17.3%	0.013 χ^2
Diğer	6	19.4%	23	28.4%	0.328 χ^2
χ^2 Ki-kare test (Fischer test)					

Tek değişkenli modelde PLT, üre, trakea kültüründe üreme, ABY'ne gidiş, HFNC ile takip gereksinimi mortalite olan ve olmayan hastaları ayırımında anlamlı-bağımsız etkinlik gözlenmiştir (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.003$, $p=0.049$ $p=0.011$ $p=0.003$). (Tablo 9)

Tablo 9. Regresyon analizi ve mortalite

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
WBC ($10^9/L$)	1.086	1.030 - 1.145	0.002			
HB(g/dl)	0.762	0.621 - 0.936	0.009			
PLT ($10^9/L$)	0.991	0.986 - 0.995	0.000	0.986	0.975 - 0.996	0.009
Nötrofil($10^9/L$)	1.054	1.008 - 1.102	0.020			
NLR	1.052	1.016 - 1.089	0.005			
CRP (mg/dl)	1.011	1.005 - 1.017	0.000			
ÜRE (mg/dl)	1.022	1.012 - 1.032	0.000	1.049	1.016 - 1.082	0.003
AST(IU/L)	1.029	1.013 - 1.046	0.000			
LDH(IU/L)	1.006	1.003 - 1.010	0.000			
Creatin Kinaz (IU/L)	1.004	1.001 - 1.006	0.004			
Ferritin(ng/ml)	1.003	1.002 - 1.005	0.000			
Prokalsitonin(mcg/l)	1.211	1.011 - 1.451	0.038			
D-dimer(ng/L)	1.958	1.374 - 2.792	0.000			
Kreatin (mg/dl)	2.474	1.571 - 3.898	0.000			
Obstrüktif Akciğer H.	0.127	0.036 - 0.452	0.001			
PCR	3.059	1.279 - 7.316	0.012			
Torax BT	0.372	0.155 - 0.892	0.027			
Kan Kültüründe Üreme	2.63	1.08 - 6.41	0.033			
Trakea Kültüründe Ü.	9.19	1.17 - 71.96	0.035	26.39	1.00 - 694.05	0.049
ABY DM Komp	6.92	2.22 - 21.56	0.001	43.98	2.42 - 799.36	0.011
ARDS	2.57	1.04 - 6.35	0.042			
HFNC	0.036	0.009 - 0.139	0.000	0.000	0.000 - 0.066	0.003
ABY	16.736	4.679 - 59.854	0.000			
Lojistik Regresyon (Forward LR)						

Düşük doz steroid ve pulse steroid alan gruplar arasında hastaların yaşları, cinsiyet, uyruk dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir (> 0.05). Yatış tanısı olarak solunum yetmezliği, akciğer ödemi, denge kaybı, melena görülme oranı düşük doz steroid ve steroid pulse kullanan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (> 0.05). (Tablo 9) Hipotiroidi görülme oranı steroid pulse alan grupta düşük doz steroid olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.034$). (Tablo 10)

PCR pozitifliği ve Toraks BT pozitifliği ile tanı alma oranı düşük doz steroid ve pulse steroid alan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). (Tablo 10)

Tablo 10. Demografik veriler ve pulse steroid ilişkisi

		Pulse steroid (-)		Pulse steroid (+)		p
		n	%	n	%	
Yaş		68.2	11.3 %	70.4	12.5%	0.405
Cinsiyet	Kadın	43	49.4%	10	40.0%	0.405
	Erkek	44	50.6%	15	60.0%	
Uyruk	TC	82	94.3%	22	88.0%	0.374
	Yabancı	5	5.7%	3	12.0%	
Yatış tanısı						
Solunum Yetmezliği		82	94.3%	24	96.0%	1.000
Akciğer Ödemi		1	1.1%	1	4.0%	0.398
Denge Kaybı		4	4.6%	1	4.0%	1.000
Melena		0	0.0%	0	0.0%	1.000
Diğer		3	3.4%	0	0.0%	1.000
Ek Hastalık						
Hipertansiyon		48	55.2%	19	76.0%	0.061
KBY		23	26.4%	6	24.0%	0.806
Diazlüz Gereksinimi		7	8.0%	0	0.0%	0.346
Obstrüktif Akciğer Hastalığı		11	12.6%	2	8.0%	0.523
Kalp Yetmezliği		11	12.6%	3	12.0%	0.932
İ.K.H		26	29.9%	6	24.0%	0.566
Hipotiroidi		1	1.1%	3	12.0%	0.034
SVO		8	9.2%	2	8.0%	0.853
Malignensi		10	11.5%	4	16.0%	0.548
Diğer Hastalık		28	32.2%	8	32.0%	0.986
Diabet İlaç Kullanımı		19	21.8%	7	28.0%	0.520
Diğer İlaç Kullanımı		30	34.5%	7	28.0%	0.544
Tanı alma						
PCR	(-)	27	31.0%	7	28.0%	0.771
	(+)	60	69.0%	18	72.0%	
Torax BT	(-)	61	70.1%	18	72.0%	0.855
	(+)	26	29.9%	7	28.0%	
¹Bağımsız örneklem t test / ²Ki-kare test(Fischer test)						

Geliş NLR değeri düşük doz steroid ve steroid pulse kullanan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son NLR değeri steroid pulse olan grupta düşük doz steroid olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.037$). (Tablo 11)

Geliş, son ölçüm WBC, Hb, PLT, nötrofil, lenfosit, PLT, CRP değerleri düşük doz steroid ve pulse steroid alan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). (Tablo 11)

Geliş nötrofil değeri düşük doz steroid ve steroid pulse alan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Son nötrofil değeri steroid pulse alan grupta düşük doz steroid gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. (Tablo 11)

Tablo 11. Steroid ve laboratuvar ilişkisi-1

	Düşük doz steroid	Pulse Steroid	p
	Ort.±ss	Ort.±ss	
WBC10⁹/L)			
Geliş	12.3 ± 7.8	12.7 ± 5.8	0.390
Son	15.7 ± 12.8	20.4 ± 15.3	0.115
HB (mg/dl)			
Geliş	11.5 ± 2.5	10.6 ± 2.4	0.132
Son	9.8 ± 2.2	9.8 ± 2.2	0.985
PLT10⁹/L)			
Geliş	236.6 ± 102.1	252.4 ± 132.4	0.685
Son	179.9 ± 115.7	187.9 ± 146.2	0.961
Nötrofil10⁹/L)			
Geliş	15.9 ± 20.0	17.9 ± 21.1	0.246
Son	15.6 ± 16.3	20.2 ± 19.3	0.207
Lenfosit10⁹/L)			
Geliş	2.7 ± 10.2	1.5 ± 3.4	0.463
Son	1.3 ± 2.1	0.9 ± 1.0	0.132
NLR			
Geliş	59.8 ± 345.8	80.3 ± 312.7	0.608
Son	136.8 ± 1058.3	100.3 ± 270.7	0.037
PLR			
Geliş	398.2 ± 521.4	403.7 ± 353.1	0.735
Son	371.1 ± 816.1	1371.5 ± 3885.0	0.189
CRP (mg/l)			
Geliş	153.3 ± 117.7	144.2 ± 97.8	0.863
Son	142.9 ± 122.7	183.2 ± 130.3	0.101
[†] Bağımsız örneklem t test / [™] Mann-whitney u test			

Düşük doz steroid ve pulse steroid alan gruplar arasında geliş, son ölçüm AST, kreatin kinaz, D-dimer, fibrinojen, kreatinin, IL-6, HbA1c değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo 12)

Düşük doz steroid ve pulse steroid alan gruplar arasında geliş ferritin değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Pulse steroid olan grupta son ferritin

değeri düşük doz steroid alan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.03$) (Tablo 12)

Düşük doz steroid ve pulse steroid alan gruplar arasında geliş LDH değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p> 0.05$). Pulse steroid alan grupta son LDH değeri düşük doz steroid olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.08$). (Tablo 12)

Düşük doz steroid ve pulse steroid alan gruplar arasında geliş prokalsitonin değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p> 0.05$). Pulse steroid olan grupta son prokalsitonin değeri düşük doz steroid alan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.029$). (Tablo 11) (Tablo 12)

Düşük doz steroid mg ve pulse steroid alan gruplar arasın diyabet komplikasyonu olarak ABY, AKS, diyabetik ketoasidoz görülme oranı anlamlı düşük doz steroid alanlarda farklılık göstermemiştir ($p> 0.05$). (Tablo 12)

Düşük doz steroid ve pulse steroid alan gruplar arasında Covid-19 komplikasyonnu olarak ARDS, HFNC, MOF görülme oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Pulse steroid alan grupta ABY görülme oranı düşük doz steroid olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.02$). (Tablo 12)

Geliş üre değeri düşük doz steroid ve pulse steroid tedavisi alan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p> 0.05$). Pulse steroid tedavisi alan grupta son üre değeri düşük doz steroid alan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.049$). (Tablo 12)

Düşük doz steroid ve pulse steroid alan gruplar arasında geliş ALT değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Pulse steroid alan grupta son ALT değeri düşük doz steroid alan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.049$). (Tablo 12)

Tablo 12. Steroid ve laboratuvar ilişkisi-2

	Düşük doz steroid		Pulse steroid		P
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
ÜRE (mg/l)					
Geliş	91.1 ± 62.4	66.0	85.1 ± 64.5	69.3	0.854
Son	117.6 ± 74.8	101.2	152.9 ± 80.7	143.2	0.049
ALT(IU/L)					
Geliş	72.8 ± 209.9	28.0	74.7 ± 141.4	26.5	0.878
Son	217.7 ± 730.7	39.2	339.5 ±	68.7	0.049
AST(IU/L)					
Geliş	134.7 ± 457.5	40.0	136.1 ± 310.8	43.0	0.867
Son	336.0 ± 1229.1	56.2	458.4 ± 819.8	98.0	0.074
LDH(IU/L)					
Geliş	541.8 ± 325.8	456.9	652.4 ± 530.4	488.0	0.354
Son	711.3 ± 829.7	474.0	1029.0 ± 841.7	691.0	0.008
Creatin Kinaz (IU/L)					
Geliş	231.3 ± 320.1	111.0	269.8 ± 479.6	76.0	0.145
Son	618.7 ± 1518.2	235.5	1429.9 ± 3585.8	450.0	0.077
Ferritin(ng/ml)					
Geliş	844.7 ± 1032.1	564.2	847.0 ± 547.6	725.6	0.273
Son	987.0 ± 698.5	862.9	1472.2 ± 604.2	1801.0	0.003
Prokalsitonin(mcg/l)					
Geliş	8.0 ± 27.0	0.8	4.3 ± 13.7	1.2	0.899
Son	6.6 ± 17.6	0.8	8.6 ± 14.0	2.6	0.029
D-dimer(ng/l)					
Geliş	2.8 ± 2.5	2.5	2.7 ± 1.9	2.6	0.922
Son	3.9 ± 3.9	4.0	3.6 ± 1.6	4.0	0.817
Fibrinojen(mg/dl)					
Geliş	601.3 ± 265.7	578.0	651.9 ± 254.8	636.0	0.465
Son	611.1 ± 353.5	604.0	687.8 ± 321.2	582.0	0.664
Kreatinin(mg/l)					
Geliş	4.0 ± 10.9	1.5	1.7 ± 1.7	1.2	0.196
Son	4.5 ± 19.1	1.9	6.3 ± 17.5	2.7	0.189
IL6	661.1 ± 1121.9	121.0	224.4 ± 179.4	163.4	1.000
HbA1c(%)	145.2 ± 362.6	7.5	7.4 ± 1.3	7.7	0.515
^m Mann-whitney u test					

Düşük doz steroid ve pulse steroid kullanan gruplar arasında insülin kullanmama ve insülin infüzyonu alma oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). (Tablo 13)

Tablo 13. Kortikosteroid alan gruplarda komplikasyonlar

	Düşük doz steroid		Pulse steroid		p
	n	%	n	%	
Kültürde Üreme					
Kan Kültürü	39	44.8%	12	48.0%	0.779 ^{X²}
Trakea Kültürü	12	13.8%	8	32.0%	0.036 ^{X²}
İdrar Kültürü	15	17.2%	5	20.0%	0.751 ^{X²}
DM Komplikasyonu					
ABY	35	40.2%	10	40.0%	0.984 ^{X²}
AKS	19	21.8%	3	12.0%	0.275 ^{X²}
Diyabetik Ketoasidoz	3	3.4%	1	4.0%	1.000 ^{X²}
Diğer	24	27.6%	9	36.0%	0.416 ^{X²}
Covid-19 Komplikasyon					
ARDS	63	72.4%	21	84.0%	0.238 ^{X²}
HFNC	18	20.7%	1	4.0%	0.050 ^{X²}
ABY	36	41.4%	19	76.0%	0.002 ^{X²}
MOF	10	11.5%	4	16.0%	0.548 ^{X²}
Diğer	20	23.0%	9	36.0%	0.191 ^{X²}
^{X²} Ki-kare test(Fischer test)					

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda diabetes mellitus ve COVID-19 tanılı hastaların mortalite %86,6 idi. Mortalite açısından cinsiyet farkı gözlenmedi. Tanı anında komorbidite olarak KOAH tanılı hastaların mortalitesi daha düşük seyretmekteydi. Diyabetle birlikte olan diğer komorbiditeler (hipertansiyon, SVO, kronik böbrek rahatsızlığı, İKH, hipotriodi) arasında mortalite açısından farklılık gözlenmedi. Mortal seyreden grupta geliş ve son nötrofil, NLR oranı, geliş ve son LDH değerleri, son üre, kreatin, CRP, WBC, ALT, AST, CK, ferritin, d-dimer, kreatin değerlerinin yüksekliği-lenfosit ve hemogram düşüklüğü mortalite ile birlikteydi. Yüksek prokalsitonin, kan ve trakea kültürlerinde üreme ve ABY gelişimi mortal seyreden grupta daha sık görülmekteydi. Pulse steroid alan grupta anlamlı mortalite saptandı. Pulse steroid alan grupta son NLR değeri anlamlı düşüktü. Hastaların insülin infüzyonu almaları veya almamaları mortalite açısından anlamlı farklılık göstermedi.

Diyabetes mellitus COVID-19 hastalığı için bir risk faktörüdür ve ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, obezite ile birlikte mortaliteye katkı yapan en önemli hastalıklardandır (3–5,8,12,20,25). Bir yıllık sürede yoğun bakım yatışları incelenen 112 hastanın n= 59, %52,7 si erkekti ve yatış anında cinsiyete göre anlamlı farklılık kaydedilmedi. 28 günlük mortalite kadın ve erkek (%47,8 %52,7) cinsiyette benzer olarak görüldü. İtalyada yapılan 239,798 kişinin yer aldığı bir çalışmada erkekler COVID-19'a yakalanma ve mortalitede risk faktörü olduğunu cinsiyet hormon ve X kromozomu farklılığına bağlı olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda X kromozomu COVID-19 için viral giriş kapısı olan ACE2 ve TMPRSS2 reseptörlerinin ekspresyonunu arttırırken viral bağlanmanın arttığı ancak düşük androjen seviyelerinin TMPRSS2 seviyelerini düşürerek erkeklere göre viral enfeksiyondan koruma sağladığı göstermişlerdir(12). Çalışmamızda yoğun bakıma kabul edilen erkek ve kadın sayısı (%47,8-%52,7) benzerdi. Hastaların yaş, cinsiyet ve uyruk dağılımı mortalite olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Mortalite olan diabetli hastalarda yaş ortalaması 69 idi.

Hematolojik biyobelirteçlerden WBC, HB, PLT, nötrofil, lenfosit ve NLR, inflamatuvar biyobelirteçlerden CRP, LDH, kreatin kinaz, ferritin ve prokalsitonin,

organ fonksiyon testlerinden üre, kreatin ve AST, koagülasyon testlerinden; D-dimer değerleri, komorbidite olarak KOAH tanılı olmak, kan ve trakeal aspirat kültürlerinde üreme, Torax BT veya PCR ile tanı alma, yoğun bakım takibinde gelişen komplikasyonlardan ABY, takipte ARDS sebebi ile invaziv mekanik ventilatör desteği alma ve HFNC ile takip edilen hastalarda mortalite açısından anlamlı olarak etkinlik göstermiştir .

Tek regresyon analizinde PLT, üre, trakea kültüründe üreme, ABY gelişimi yüksek mortalite ile ilişkiliyken, solunum desteği olarak HFNC uygulanan hastalarda mortalite daha düşük bulunmuştur.

Kronik komorbiditeye sahip olmak hastayı uzun süreli proinflatuar durumda tutmaktayken adaptif bağışıklığı ve doğal savunmayı zayıflatarak enfektif durumlara ve diğer komplikasyonlara açık hale getirmektedir. Li ve ark. yayınladığı 258 makalenin incelendiği sistematik derlemede diyabet, immünsüpresyon ve malignensi şiddetli hastalık ile ilişkiliyken ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon ve diyabetes mellitus artmış mortalite ile ilişkiliydi (9).

Çalışmamızda yoğun bakımda takibi gereken hastaların yatış anından diyabetes mellitus ile beraber diğer komorbid durumlardan hipertansiyon (%59,4), İKH (%28,6), KBY (%25,9), diyaliz gereksinimi, kalp yetmezliği, hipotiroidi, SVO, malignensi yükselmiş şiddetli hastalık açısından literatür ile kısmen benzerlik göstermiştir(4,9). W. Guo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşlılık, erkek cinsiyet ve komorbiditelerin varlığı kötü prognostik değer taşımaktadır. Komorbiditeler içinde en sık hipertansiyon, diyabetes mellitus ve serebrovasküler hastalık yer almaktadır(3). Zhou ve ark. 'larının yayınladığı 34 makalenin incelendiği bir metaanalizde yoğun bakım yatışı gerektiren şiddetli hastalığı olan COVID-19 hastalarında kronik solunum yolu hastalığı, hipertansiyon, karyovasküler hastalık, böbrek hastalığı, SVO, malignite, diyabet veya obeziteden en az biri olması yüksek mortalite ile birlikte olup karaciğer hastalığı mortalite açısından ilişkisiz bulunmuştur. COVID-19 ile ilişkili kötü prognostik değerler arasında yaşlılık, erkek cinsiyet, komorbiditelerin varlığı en sık sırasıyla hipertansiyon, DM, serebrovasküler hastalıklar gösterilmişti. Aynı çalışmada en prediktif komorbidite olarak kronik akciğer hastalığı gösterilmekteyken en yaygın komorbidite obezite olup mortalite ile

ilişkilendirilmemiştir(20). Çalışmamızda diyabetes mellitus ile beraber komorbiditeye sahip olmanın mortaliteye katkıları açısından farklılık gözlenmekle birlikte literatürle uyumlu olarak çalışmamızda en sık 2.komorbidite olarak hipertansiyon (n:67) gözlenmiştir. Literatürün aksine çalışmamızda KOAH (n:13- mortalite: %4,9) birlikteliği düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuç çalışmamızdaki KOAH'lı hastaların çoğunlukla HFNC desteği almış olup invaziv solunum desteği almamasından veya diğer COVID-19lu hastalara göre erken başlayan düşük kortikosteroid tedavisinden kaynaklanabilir.

Hasta takiplerinde gelişen komplikasyonlardan ARDS sebebi ile mekanik ventilatör destek ihtiyacı ve MOF gelişimi yüksek mortalite ile ilişkiliyken solunum desteği olarak HFNC ile takip mortalite ile negatif ilişki göstermekteydi. ABY hem COVID-19 hem DM komplikasyonu olarak kaydedilmiş olup mortalite ile ilişkiliydi. Literatürde SARS-CoV-2 viral bağlanma reseptörleri olarak ACE2'nin vücutta geniş ekspresyonu hastaların çoklu organ yetmezliğine gidişini açıklamaktadır. Miyokard, böbrek ve karaciğer fonksiyonları yansıtan parametrelerinde anormal yükselme MOF'a gidişatı göstermektedir(77,78). Diyabet hastaları bu organ yaralanmalarına daha açıktır ve organ disfonksiyonuna ilerleyiş diyabeti olmayan hastalara göre daha hızlıdır(3). Rhman ve ark. yayınladığı derlemede şiddetli hastalarda viral giriş sonrası aşırı lenfosit aktivasyonu nedeniyle gelişen hipoksi, endolit kaynaklı trombolitik olaylar ve aşırı sistemik inflamatuvar yanıt zemininde hastaların ARDS, septik şok, metabolik asidoz ve MOF gelişimi ile komplike olduğu gösterilmiştir(34,39). Bir başka çalışmada şiddetli COVID-19 hastalarında ARDS, akut böbrek hasarı, anormal karaciğer fonksiyonu ve kalp hasarı geliştiği gösterilmiştir (26).

Mortalite gözlenen grupta kan ve trakeal kültür pozitifliği mortalite olan grupta anlamlı iken idrar kültür üremesinde mortalite açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Hastaların yatış anında nötrofil, NLR, prokalsitonin ve LDH değerleri mortalite olan grupta anlamlı olarak yüksekti. Mortalite olan grupta yüksek son WBC, nötrofil, d-dimer, CRP, üre, kreatin, AST, LDH, CK, ferritin, prokalsitonin, düşük lenfosit ve HB değerleri mortalite ile ilişkiliydi. Ponti ve ark. Yayınladığı derlemede hematolojik (lenfosit sayısı- nötrofil sayısı ve NLR),

inflatuar belirteçler (IL-6, CRP ve sedimentasyon) ve özellikle biyokimyasal parametrelerin (dimer– troponin- CK) yükselmesi COVID-19 hastalarında kötü prognoz ile beraberdi. Bu sebeple bu parametrelerin prediktif biyometreler olarak kullanılabileceğini ve koagülasyon parametrelerinin ciddi COVID-19 hastalarının belirlenmesinde rol oynadığını belirtmektedir(34). Literatürde olduğu gibi çalışmamız da Ponti ve ark'larını desteklemektedir.

Ponti ve ark. yayınladığı diyabetes mellitus tanılı olan ve diyabeti olmayan hastalar arasında yapılan çalışmada diyabetlilerde; düşük lenfosit, yüksek nötrofil, IL-6, ferritin, CRP, sedimentasyon değerleri kaydetmişlerdir. IL-6 hastalığın şiddeti ve prognozu açısından, ferritin ise sitokin fırtınasının ve karaciğer disfonksiyon göstergesi olarak diyabetli hastalarda hızlı klinik bozulmayı yakalamak için önemli parametreler olduğunu belirtmektedir. Sitokin fırtınasının ve SARS-CoV-2 virüsünün özellikle akciğerde yarattığı endolit sebebi ile aşırı tetiklenen koagülasyon kaskadının göstergesi olarak d-dimer artışının özellikle diyabetli hastalarda kötü prognozla birlikte olduğunu belirtmiştir(43). Diabetes mellitus, trombotik komplikasyon ve malignite olarak bir veya daha fazla komorbiditesi olan hastalarda yüksek ferritin seviyeleri gözlenmiştir(43).

2020 de toplam 299 hastanın değerlendirildiği bir metaanalizde düşük doz kortikosteroid alan hastalarda standart bakım alanlara göre ventilatörsüz gün sayısı daha fazlaydı ancak mortalite açısından fark gösterilemedi(50). 2 Eylül 2022' de DSÖ 'nün yayınladığı klavuzda ciddi COVID-19 olgularında kortikosteroidlerin kullanımı önerilmiştir. 2020 de 11500 hastanın verilerinin analiz edildiği Oxford RECOVERY çalışmasında düşük doz deksametazon veya eşdeğerleri düşük ölüm oranları ile beraber olup ventilatör gereksinimi üç ile beş kat oranda azalma sağlamaktaydı(48). Çalışmamızda literatürün aksine pulse steroid kullanımı yüksek mortalite ile birlikteydi. Pulse steroid tedavisi alan grupta son üre, son ALT, son LDH, son ferritin değeri, son prokalsitonin değeri ile trake kültüründe üreme ve ABY gelişmesi steroid 40 mg alan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek iken NLR daha düşüktü. Çalışmamız COVID-19 hastalığın tanı ve tedavi aşamasının henüz başlarında pandemin ilk yılında yapılmıştır. 1 yıllık sürenin başında steroid kullanımı bakteriyel koenfeksiyon açısından çekinceler yaratmış olup yayınlanan çalışmalarla

beraber steroid kullanımının düşük mortaliteye katkısı gözardı edilememiştir ancak hastalığın hangi evresinde steroid kullanılmalı sorunu mevcudiyetini korumaktaydı. Çalışmamız örneklem sayısının düşük olması ve değişmekte olan tanı ve tedavi rejimlerinden etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların insülin infüzyonu alması mortalite açısından anlamlı farklılığa sebep olmadı. Diyabetes mellitus ile birlikte glukokortikoid sebepli insülin direnci ile diğer enfeksiyon durumlarında da olduğu gibi proinflamatuvar sitokinler sebebi ile şeker regülasyonu kolaylıkla bozulur ve hastaların aldıkları insülin dozunu arttırması veya oral tedavi alan hastaların sıkı glisemik kontrol için insüline desteğine geçmesi beklenen bir durumdur(49). Yang ve ark. glukokortikoid tedavisi almamış ve şiddetli olmayan COVID-19 hastalarında bile, açlık kan şekeri seviyelerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır(18,20). Hiperglisemi COVID-19 hastalarında direkt adacık hücre enfeksiyonu, sitokinlerinde katkısıyla artan insülin direnci veya tedavilerin (yüksek doz C vitamini ve diğer tedaviler) komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir veya mevcut hiperglisemi kötüleşebilir(7,49,74). Riahi ve ark, yaptıkları çalışmada evde insülin tedavisi alan diyabetli COVID-19 hastalarının mortalitesinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda yoğun bakımda insülin infüzyonu ihtiyacı olup olmaması mortalite açısından anlam ifade etmemiştir.

Sonuç olarak diyabet tanılı COVID-19 hastalarının mortalitesi yüksek bulunmuştur. Diğer komorbiditelerinden ve kortikosteroid tedavi dozundan bağımsız olarak diyabetli COVID-19 hastalar çoğunlukla hiperglisemik seyretmiş ve insülin infüzyonu almıştır. Hiperglisemi diyabet hastasının dengeli halini bozan ve diğer komplikasyonları tetikleyen ana bozukluktur. Diyabetli hastaların enfeksiyon yönetiminin zorluğu, bağışıklık yanıtının bozulması ve trombotik olaylara yatkınlığı COVID-19 un meydana getirdiği hiperimmün yanıt ve hiperkoagülatif değişikliklerle beraber ağır hastaların klinik yönetiminin zorlaşması açısından kötü prognoz ve artmış mortaliteye yok açmaktadır. Hastaların prognozunu değerlendirme açısından hematolojik, akut faz reaktanları, koagülasyon parametreleri anlamlı veriler sağlamaktadır ve diyabetli hastaların yönetimi ve prognozu açısından yol gösterici olmaktadır.

6. KAYNAKÇA

1. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020 Feb 1;91:264–6.
2. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021 Jan 5;23(1):14.
3. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, Qin R, Wang H, Shen Y, Du K, Zhao L, Fan H, Luo S, Hu D. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 31;36(7):e3319.
4. Rashedi J, Mahdavi Poor B, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Samadi Kafil H, Vegari A, Tayebi-Khosroshahi H, Asgharzadeh M. Risk Factors for COVID-19. *Infez Med*. 2020 Dec 1;28(4):469-474..
5. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, Majumder AA, Nasim T. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Dec;18(12):1201-1211.
6. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. Diyabetes mellitus ,tanı tedavi ve izlem klavuzu . Ankara; 2020.
7. Tiwari S, Pratyush DD, Gahlot A, Singh SK. Sepsis in diabetes: A bad duo. *Diabetes Metab Syndr*. 2011 Oct-Dec;5(4):222-7. .
8. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1449-1458.
9. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1449-1458.
10. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol*. 2021 Jan;222:108634.
11. Khamees A, Bani-Issa J, Zoubi MSA, Qasem T, AbuAlArjah MI, Alawadin SA, Al-Shami K, Hussein FE, Hussein E, Bashayreh IH, Tambuwala MM, Al-Saghir M, Cornelison CT. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease Mitigation: Treatment Options, Vaccinations and Variants. *Pathogens*. 2022 Feb 20;11(2):275.
12. Chishinga N, Gandhi NR, Onwubiko UN, Telford C, Prieto J, Smith S, Chamberlain AT, Khan S, Williams S, Khan F, Shah S. Characteristics and Risk Factors for Hospitalization and Mortality among Persons with COVID-19 in Atlanta Metropolitan Area. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Dec 16:2020.12.15.20248214.
13. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):155-170.Kanwugu ON, Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective.
14. Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):951-956.
15. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul;38(7):1504-1507.

16. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. COVID-19'da kardiyovasküler komplikasyonlar. *J Emerg Med*. 2020 Temmuz;38(7):1504-1507.
17. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, Wang Y. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:47-56.
18. Sakr Y, Madl C, Filipescu D, Moreno R, Groeneveld J, Artigas A, Reinhart K, Vincent JL. Obesity is associated with increased morbidity but not mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008 Nov;34(11):1999-2009.
19. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, Wang Y. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:47-56. .
20. Torres Acosta MA, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J*. 2020 Sep 24;56(3):2002049.
21. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
22. To KK, Sridhar S, Chiu KH, Hung DL, Li X, Hung IF, Tam AR, Chung TW, Chan JF, Zhang AJ, Cheng VC, Yuen KY. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):507-535.
23. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021 Mar;170:1-25.
24. de la Rica R, Borges M, Gonzalez-Freire M. COVID-19: In the Eye of the Cytokine Storm. *Front Immunol*. 2020 Sep 24;11:558898.
25. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 May;14(5):601-621.
26. Şimşek-Yavuz S, Komsuoğlu Çelikyurt FI. An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Türk J Med Sci*. 2021 Dec 17;51(SI-1):3372-3390
27. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021 Jan 5;23(1):14.
28. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the Eye of the Cytokine Storm. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2012 Mar;76(1):16–32.
29. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020 Oct 23;371:m3862.
30. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020 Aug;288(2):192-206.
31. Chau CH, Strobe JD, Figg WD. COVID-19 Clinical Diagnostics and Testing Technology. *Pharmacotherapy*. 2020 Aug;40(8):857-868
32. Khamees A, Bani-Issa J, Zoubi MSA, Qasem T, AbuAlArjah MI, Alawadin SA, Al-Shami K, Hussein FE, Hussein E, Bashayreh IH, Tambuwala MM, Al-Saghir M, Cornelison CT. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease Mitigation: Treatment Options, Vaccinations and Variants. *Pathogens*. 2022 Feb 20;11(2):275.

33. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020 Sep;57(6):389-399.
34. Kasapoğlu US, Gök A, Acun Delen L, Şayan H, Kaçmaz O, Çağasar Ö, Karaca R, Güneş A, Pembegül İ, Yalçınsoy M. Differential diagnosis of COVID-19 pneumonia from acute heart failure in pandemic: Importance of radiological and laboratory findings. *Tuberk Toraks*. 2021 Jun;69(2):177-186. English.
35. Şimşek-Yavuz S, Komsuoğlu Çelikyurt FI. An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2021 Dec 17;51(SI-1):3372-3390.
36. Abdullah I, Cornelissen HM, Musekwa E, Zemlin A, Jalavu T, Mashigo N, Chetty C, Nkosi N, Chapanduka ZC. Hematological findings in adult patients with SARS CoV-2 infection at Tygerberg Hospital Cape Town South Africa. *Health Sci Rep*. 2022 Apr 13;5(3):e550.
37. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128.
38. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021 Jan;113(1):45-57.
39. Şık N, Özlü C.K. Asrak H, Erbaş , *Mikrobiyoloji Bulteni* 2020;54(4):629-637
40. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front Immunol*. 2019 Apr 30;10:943.
41. Amundsen EK, Moholt TK, Meyer M, Haug JB, Berild D. Antibiotikastyring ved hjelp av prokalsitonin [Antibiotic stewardship with the aid of procalcitonin]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020 Aug 12;140(11). Norwegian.
42. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020 Oct;34(10):e23618.
43. Ertuğlu LA, Kanbay A, Afşar B, Elsürer Afşar R, Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury.
44. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021 Jan 5;23(1):14
45. Theoharides TC, Conti P. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Jul-Aug;34(3):1241-1243.
46. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report.
47. Noreen S, Maqbool I, Madni A. Dexamethasone: Therapeutic potential, risks, and future projection during COVID-19 pandemic. *Eur J Pharmacol*. 2021 Mar 5;894:173854.
48. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV, Moura RAB, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Righy C, Amendola CP, Roepke RML, Freitas DHM, Forte DN, Freitas FGR, Fernandes CCF, Melro LMG, Junior GFS, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LCP; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316.

49. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019 Mar 27;23(1):99.
50. Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E, Beltrán-Corbellini Á, Rodríguez-Jorge F, Fernández-Velasco JI, Walo-Delgado P, Muriel A, Zamora J, Alonso-Canovas A, Fortún J, Manzano L, Montero-Errasquin B, Costa-Frossard L, Masjuan J, Villar LM; COVID-HRC group. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Apr;40(4):761-769.
51. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, Jenkins G. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax*. 2021 Sep;76(9):907-919.
52. Sayinalp B, Çinar OE, Haznedaroğlu İC. Perspectives for immune plasma treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2021 Feb 26;51(1):1-9. Şimşek-Yavuz S, Komsuoğlu Çelikyurt FI. An update of anti-viral treatment of COVID-19.
53. Li Y, Xu Y, Shi P, Zhu Y, Hu W, Chen C. Antiplatelet/anticoagulant agents for preventing thrombosis events in patients with severe COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 7;99(32):e21380.
54. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):738-742.
55. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med*. 2021 Jan;176:106239.
56. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM, Spijker R, Hooft L, Emperador D, Dittrich S, Domen J, Horn SRA, Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 7;7(7):CD013665.
57. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, Johnston TP, Sahebkar A. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Mar;19(3):345-357.
58. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun Rev*. 2021 Sep;20(9):102883.
59. Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Jul 3;23(8):63.
60. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):3-19.
61. Aghagholi G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care*. 2021 Jun;34(3):1062-1071.
62. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. sayfa: 270-272
63. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020-sayfa23-24.
64. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. -sayfa:104-112
65. Lebovitz HE. Etiology and pathogenesis of diabetes mellitus. *Pediatr Clin North Am*. 1984 Jun;31(3):521-30.
66. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74.

67. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74
68. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci*. 2016 Apr;351(4):380-6.
69. van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Apr;8(4):325-336.
70. Papatheodorou K, Banach M, Edmonds M, Papanas N, Papazoglou D. Complications of Diabetes. *J Diabetes Res*. 2015;2015:189525.
71. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):137-88.
72. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
73. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
74. Tibirićá E, De Lorenzo A. Increased Severity of COVID-19 in People with Obesity: Are We Overlooking Plausible Biological Mechanisms? *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Aug;28(8):1374.
75. Kruglikov IL, Scherer PE. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1187-1190.