

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Ege Üniversitesi Hastanesinde Başhekimlik Covid Gastroenteroloji ve Başhekimlik
Covid Göğüs Hastalıkları Ünitesinde Covid-19 Tanısı ile İzlenen Hastaların Retrospektif
Değerlendirmesi”**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Mehmet ÖZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Devrim Bozkurt

İZMİR

2022

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Ege Üniversitesi Hastanesinde Başhekimlik Covid Gastroenteroloji ve Başhekimlik
Covid Göğüs Hastalıkları Ünitesinde Covid-19 Tanısı ile İzlenen Hastaların Retrospektif
Değerlendirmesi”**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Mehmet ÖZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Devrim Bozkurt

İZMİR

2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her alanda desteğini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek'e

Yanlarında çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine ve uzmanlarına,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, aralarında olmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

COVID-19 pandemisi boyunca Başhekimlik COVID Gastroenteroloji, Başhekimlik COVID Göğüs Hastalıkları servislerinde kendilerini riske atarak her türlü fedakarlıkla ve özveriyle çalışan, çalışmayı yapmamda bana büyük katkıları olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarım sırasında bana danışmanlık yapan,engin tecrübe ve bilgilerini benden esirgemeyen, çalışmalarımın her aşamasında bana yardımcı olan, tez danışmanım İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Devrim Bozkurt'a,

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşan ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Ş. Miray bozgöl Kılınçer'e

Tez çalışmamın her anında bana destek olan ve hayatımın son bir yılına anlam katan ve bu andan sonra da hep yan yana olmayı dilediğim sevgili eşim Dr. Esra Duru Öz' e

Hayatım boyunca hep yanımda olan, benden desteklerini hiç esirgemeyen, bu günlere gelmemde en büyük emeğe sahip aileme,

Teşekkür ederim.

Dr. Mehmet ÖZ

Haziran 2022, İzmir

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KORONAVİRÜSLER.....	2
2.2. COVID-19	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Tarihçe.....	4
2.2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.2.4. Risk Faktörleri.....	5
2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular.....	6
2.2.6. Laboratuvar Bulguları ve Biyobelirteçler	6
2.2.6.1. Ferritin	7
2.2.6.2. C-Reaktif Protein (CRP).....	8
2.2.6.3. Fibrinojen ve D-dimer	8
2.2.6.5. Laktat dehidrogenaz (LDH).....	9
2.2.6.6. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspart aminotransferaz (AST)	9
2.2.6.7. NT-proBNP(N-terminal pro- B tipi natriüretik peptit) ve Troponin	10
2.2.6.8. Kreatin kinaz(CK) ve kreatin kinaz MB(CKMB)	10
2.2.6.9. Lökosit, Nötrofil, Lenfosit	10
2.2.6.10. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)	11
2.2.6.11. Trombosit/Platelet.....	12
2.2.7. Sitokin Fırtınası Sendromu (Makrofaj Aktivasyon Sendromu)	12
2.2.8. Görüntüleme Bulguları.....	13
2.2.9. Tanı.....	13
2.2.10. Tedavi.....	14
2.2.10.1. Antiviral Tedaviler.....	15
2.2.10.2. Antikoagülan Tedaviler	15
2.2.10.3. İmmunmodulator Tedaviler	16
2.2.10.3.1. IL-1/IL-6 antagonistleri	16
2.2.10.3.2. Kortikosteroidler.....	16

2.2.10.3.4 Kolsişin.....	16
2.2.10.3.5 İntravenöz İmmunoglobulin (IVİG)	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	18
3.2 Çalışmadan Dışlama Kriterleri	18
3.3 Verilerin Toplanması ve Kaydedilmesi	18
3.4. İstatistiksel Analiz.....	19
4.BULGULAR	20
5.TARTIŞMA.....	31
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	36
7.KAYNAKÇA	37
8.EKLER	54



ÖZET

Giriş ve Amaç: Global dünyanın son zamanlardaki en büyük salgını COVID-19, ilk defa Aralık 2019 da Çin de tanımlandı ve çok geçmeden Dünya Sağlık Örgütü tarafından, Mart 2020 de pandemi olarak kabul edildi. Ağırlıklı solunum yetmezliği olmak üzere, çoklu organ disfonksiyonu sebebiyle mortalitesi yüksek bu virüs aracılıklı hastalıkta patofizyolojisi üzerine çok çalışma, yorum ve tedavi protokolü için çok değişken seçenekler sunuldu. Hastalığın seyri ve kötüye gidişi ortaya koymak ve etkili tedavi yöntemini ortaya çıkarmak için mortalite belirteçleri üzerine çalışmalar yapıldı. Ancak halihazırda hala net olarak kabul görmüş tedavi protokolü geliştirilemedi. Bu çalışmamızda Ege Üniversitesi Başhekimlik Covid gastroenteroloji ve Başhekimlik Covid Göğüs Hastalıklarında COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılarak izlenen hastaların retrospektif olarak demografik ve klinik verilerinin değerlendirilmesi ve mortalite predüktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya 1 Kasım 2020-31 Mart 2022 tarihleri arasında Başhekimlik Covid Gastroenteroloji ve Başhekimlik Covid Göğüs servisinde yatmakta olan 441 COVID-19 tanılı hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri incelendi. Bu hastalardan bilgisayarlı tomografisinde COVID tutulumu olan ve Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre ciddi ve kritik hastalık tanımına uyan veya respiratuvar disstres tanımına uyan 324 hasta dahil edildi. Hematolojik veya solid organ kanseri olmayan hasta alt grupları belirlendi ve onların mortalite belirteçleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza 324 hasta dahil edildi. Hastalarımızın 186'sı erkek, 138'i kadındı. Yaş ortalaması 60.74 saptandı. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin mortalite üzerine etkileri incelendiğinde ileri yaş, konjestif kalp yetmezliği, hematolojik kanser, izlemde gelişen akut böbrek yetmezliği, mekanik ventilatör desteğinde olması, non-invaziv mekanik ventilatör desteğinde olması mortaliteyi artırdığı anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Hastaların geliş anındaki laktat yüksekliği, oksijen ihtiyacının fazla olması, SOFA skorunun yüksek olması CTnT, NTproBNP, CRP, ferritin, D-dimer, INR, NLR, MPV yüksekliği, albümin ve trombosit düşüklüğü mortalite predüktörü olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Hastaların çıkış laboratuvar değerleri sonlanım, geliş laboratuvar değerleri başlangıç olarak değerlendirildi ve aradaki fark delta(Δ) değişim değeri olarak belirlendi ve bu farkın mortalite üzerine etkileri incelendi ve izlemde CTnT, NTproBNP, CRP, ferritin, INR, NLR, MPV değerlerinin artışı, trombosit, lenfosit ve albümin değerinin azalması mortalite predüktörü olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Hastaların mortalite predüktörleri çok değişkenli regresyon analizi yapılarak incelendi ve OAB düşüşü trombosit düşüşü ve CRP yüksekliği

çok değişkenli regresyon analizinde mortalite predüktörü açısından anlamlı bulundu ve mortaliteyi göstermede % 94.1 özgülük ve %81.4 duyarlılığa sahipti.

Sonuç: COVID-19 hastalarında CTnT, NTproBNP, CRP, ferritin, D-dimer, INR, NLR, MPV, albümin ve trombosit mortalite predüktörü olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Mortalite belirteçleri, Nötrofil Lenfosit Oranı, Ferritin,



ABSTRACT

Background & Aims: The largest recent outbreak in the global world, COVID-19, was first identified in China in December 2019 and was soon recognized as a pandemic by the World Health Organization in March 2020. In this virus-mediated disease with high mortality due to multi-organ dysfunction, mainly respiratory failure, multiple studies on the pathophysiology, interpretation and treatment protocol were presented. Studies were conducted on mortality markers to reveal the course and worsening of the disease and to reveal an effective treatment method. However, a clearly accepted treatment protocol has not been developed yet. In this study, it was aimed to retrospectively evaluate the demographic and clinical data of the patients hospitalized with the diagnosis of COVID-19 in Ege University Head Physician Covid gastroenterology and Head Physician Covid Chest Diseases, and to determine mortality predictors.

Material & Methods: Our study was designed as a single-center retrospective study. The demographic and clinical characteristics and laboratory parameters of 441 patients with COVID-19 who were hospitalized in the Chief Physician Covid Gastroenterology and Chief Physician Covid Chest service between November 1, 2020 and March 31, 2022 were examined in the study. Among these patients, 324 patients who had COVID involvement in their computed tomography and met the definition of serious and critical illness according to the World Health Organization classification or met the definition of respiratory distress were included. Subgroups of patients without hematologic or solid organ cancer were identified and their mortality markers were examined.

Results: Our study included 324 patients. 186 of our patients were male and 138 were female. The mean age was 60.74 years. When the effects of demographic and clinical characteristics of the patients on mortality were examined, it was found that advanced age, congestive heart failure, hematological cancer, acute renal failure developed during follow-up, being on mechanical ventilator support, and being on non-invasive mechanical ventilator support increased mortality ($p<0.05$). High lactate level, high oxygen demand, high SOFA score at the time of admission, CTnT, NTproBNP, CRP, ferritin, D-dimer, INR, NLR, MPV high, albumin and platelet low were found to be significant predictors of mortality ($p<0.05$). The exit laboratory values of the patients were evaluated as the endpoint, the admission laboratory values were evaluated as the baseline and the difference was determined as the delta(Δ) change value and the effects of this difference on mortality were examined. Decreased lymphocyte and albumin levels were found to be significant predictors of mortality ($p<0.05$). The mortality predictors of the patients were analyzed by multivariate regression

analysis, and MAP decrease, platelet decrease and CRP elevation were found to be significant in terms of mortality predictor in multivariate regression analysis and had a specificity of 94.1% and a sensitivity of 81.4% in indicating mortality

Conclusion: It can be used as a mortality predictor of CTnT, NTproBNP, CRP, ferritin, D-dimer, INR, NLR, MPV, albumin and platelet in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, Mortality markers, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Ferritin



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. COVID 19 takibinde kullanılan biyobelirteçler	7
Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	21
Tablo 3. Hastaların laboratuvar parametreleri	22
Tablo 4. Hastaların tek değişkenli mortalite belirteçleri.....	24
Tablo 5. Hastaların sonlanım-başlangıç değerindeki değişime göre mortalite belirteçleri	26
Tablo 6. Hematolojik veya Solid Organ Kanseri Olmayan Alt Grup Hastalarda Mortalite Belirteçleri	27
Tablo 7. Hematolojik veya Solid Organ Kanseri Olmayan Alt Grup Hastalarda Mortalite Belirteçlerinin Tek değişkenli Regresyon Analizi.....	28
Tablo 8. Hematolojik veya Solid Organ Kanseri Olmayan Alt Hasta Grubunun Mortalite Belirteçlerinin Çok Değişkenli Regresyon Analizi	29
Tablo 9. Tedavinin Mortalite Üzerine Etkisinin Analizi	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı	2
---	---



KISALTMALAR LİSTESİ

- ABY:** Akut Böbrek Yetmezliği
- ACE-2:** Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
- ALT:** Alanin Amino Transferaz
- ARDS:** Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
- AST:** Aspartat Aminotransferaz
- BNP:** Brain Natriüerik Peptid
- BUN:** Kan Üre Nitrojeni
- CK:** Kretain Kinaz
- CK-MB:** Kretain Kinaz MB
- COVID-19:** Coronavirus Disease 2019
- CRP:** C- Reaktif Protein
- DM:** Diyabetes Mellitus
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- FiO2:** İnspire Edilen Fraksiyone Oksijen
- GKS:** Glaskow Koma Skalası
- HCoV:** İnsan Koronavirüsü
- HT:** Hipertansiyon
- IFN:** Interferon
- IVIG:** İntravenöz İmmunglobulin
- IL:** İnterlökin
- KAH:** Koroner Arter Hastalığı
- KOAH:** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
- LDH:** Laktat Dehidrogenaz

MERS-CoV: Ortadoğu Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

PaO2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PCT: Prokalsitonin

PLR: Platelet Lenfosit Oranı

RNA:Ribonükleik Asit

RT-PCR: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS-CoV-1: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü Tip 1

SARS-CoV-2: Severity Acute Respiratory Sendromu Coronavirus tip-2

SGLT-2: Sodyum Glukoz Transporter İnhibitörü-2

SOFA: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

SPO2: Oksijen satürasyonu

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler önemli bir insan ve hayvan patojenleridir. 2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi. Çin genelinde bir salgınla sonuçlandı ve ardından dünyanın diğer ülkelerinde artan sayıda vaka meydana geldi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) anlamına gelen COVID-19 olarak adlandırdı ve mart 2020 de COVID-19 pandemi olarak kabul edildi (1). SARS-CoV-2 virüsü, ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde görülmüş olup hala küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. COVID-19 ile enfekte olan kişi sayısı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre Mayıs 2022 itibarıyla küresel olarak 500 milyondan fazladır. Dünya da toplam vefat sayısı 6 milyonun üzerinde bildirilmiştir. Ülkemizde Mayıs 2022 tarihi itibarıyla vaka sayısı 15 milyonun üzerindedir ve toplam vefat sayısı 98 bini geçmiştir (2).

SARS-CoV-2 üst solunum yollarını etkilediğinde asıl ciddi etkileri sebep olduğu pnömoniye bağlı gözlenir. COVID-19 pnömonisi hayati organ tutuluşları ve ölümle sonuçlanabilen bir çok komplikasyona neden olabilir. Özellikle alveoler-kapiller membran harabiyetini, eksudasyon ve sonuçta gelişen hipoksi ve yaygın inflamasyon ölümcül septik şok, çoklu organ yetmezliğine neden olur. Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) şiddetli klinik tabloyla giden hastalarda en ölümcül komplikasyondur ve dispnenin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir (3).

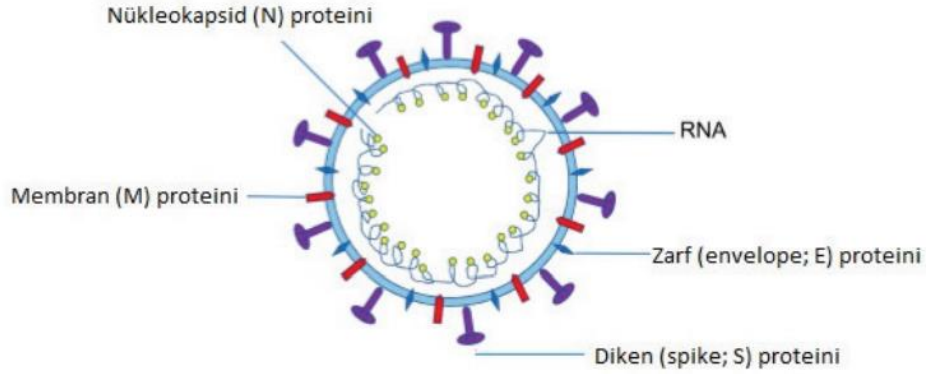
Global dünyanın son zamanlardaki en büyük salgını olan, hayati organ tutuluşlarına ve ölüme sebep olan SARS-CoV-2 ile ilgili patofizyolojisini ortaya koymak, tanısal testleri, mortalite belirteçleri ve tedavi seçenekleri belirlemek için çalışma yapmayı zorunlu hale getirmiştir. Birçok çalışma ile tedavi yöntemleri geliştirilmeye çalışılsada ortaya konulmuş net bir tedavi şeması yoktur. Demografik ve klinik verilerin tanımlanması laboratuvar verilerinin incelenmesi ve mortalite belirteçlerini ortaya koymak erken müdahale ve tedavi protokolleri oluşturmak açısından önem arz etmektedir (3).

Bu çalışmamızda COVID-19 tanısıyla hastaneye yatarak izlenen hastaların retrospektif olarak demografik ve laboratuvar verilerinden tam kan parameterelerinden lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit düzeyi, ayrıca rutin olarak bakılan üre, kreatinin, aspart aminotransferaz (AST) alanin amino transferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), total ve indirekt bilirubin, albümin, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, fibrinojen, troponin, NT-proBNP, protrombin zamanı, d-dimer ile düzeylerinin incelendi ve hastaların mortalite prediktörlerini bulmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KORONAVİRÜSLER

Koronavirüsler, adını elektron mikrograflarındaki karakteristik taç benzeri görünümlerinden alan orta büyüklükte zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir (4).



Şekil 1. Koronavirüsün şematik yapısı (5)

Bu virüsler, 27 ila 32 kb uzunluğunda, bilinen en büyük viral RNA genomlarına sahiptir. Genom, S, M, N, HE ve E olmak üzere dört veya beş yapısal proteini kodlar. HCoV-229E, HCoV-NL63 ve SARS koronavirüsü sırasıyla S, M, N ve E proteinlerini kodlayan dört gene sahiptir, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 ayrıca HE proteinini kodlayan beşinci bir gen içerir.

Spike(S) proteini; koronavirüs "taçı"ndaki karakteristik sivri uçları oluşturur ve konak hücre zarı ile reseptör bağlanmasına ve füzyona aracılık eder. Aşılar ve antikorların hedef bölgesi olmaktadır. İki alt birimi vardır. S1: Hücre yüzey reseptörü tanınması ve bağlanmasından sorumludur. SARS-CoV-2'nin Anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörü ile bağlanmasını sağlamaktadır. ACE-2 reseptörleri; özellikle akciğerlerin, arterlerin, kalp, böbrek ve bağırsakların hücre yüzeyinde bulunmaktadır. S2: Membran füzyonunda gerekli diğer yapıları içermektedir (6).

Transmembran (M) proteini; Viral zarfın sarmakta ve şeklini belirlemektedir ayrıca viral replikasyonda önemli rol alır (7).

Nükleokapsid (N) proteini, RNA genomu ile birleşir. Viral RNA sentezinin düzenlenmesinde rol oynar. Konakta N proteinini tanıyan sitotoksik T lenfositleri tanımlanmıştır (8).

Zarf Protein (E): Replikasyonda enfekte hücrelerce salgılanır. Virüs patojenitesi için bir iyon kanalı oluşturmaktadır. Kanal aktivitesini yokeden mutasyonlar virüsün patojenitesini azaltmaktadırlar (9).

Hemaglutinin-esteraz glikoproteini (HE) yalnızca betakoronavirüslerde ve HCoV-OC43 ile HKU1'de bulunur. Hemaglutinin kısmı, konakçı hücre yüzeyindeki nöraminik aside bağlanır. Esteraz, asetil gruplarını nöraminik asitten ayırır (10).

Koronavirüsler önemli insan ve hayvan patojenleridir. Koronavirüsler iç içe kümelenmiş bir mRNA(mesajcı ribonükleik asit) seti kullanarak çoğalan virüsler olan Nidovirales takımının bir ailesi olarak sınıflandırılır. Koronavirüs alt ailesi; alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler olarak dört ayrı cinse ayrılır. Bunlardan alfa koronavirüsler (HCoV-229E ve HCoV-NL63) ve beta koronavirüsler (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü [MERS-CoV], şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü [SARS-CoV]) ve SARS-CoV-2) insanda hastalık oluşturan koronavirüsler olarak kabul edilir (11).

Alfakoronavirüs olan HCoV-229E, ana reseptörü olarak aminopeptidaz N'yi (APN) kullanır (12).

Alfakoronavirüs olan HCoV-NL63 ve betakoronavirüsler (SARS-CoV ve SARS-CoV-2 gibi), anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'yi (ACE-2) kullanır (13).

Betakoronavirüslerin SARS dışı insan türlerinden ikisi (HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1), hemaglutinin-esteraz aktivitesine sahiptir ve reseptör olarak sialik asit kalıntılarını kullandıkları düşünülmektedir (14). MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 gibi betakoronavirüsler genetik olarak HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 ile farklıdır.

Soğuk algınlığı yapan insan koronavirüslerinin hiçbiri (HCoV-OC43, HCoV-NE63, HCoV-HKU1 ve HCoV-229E) doku kültüründe kolayca üretilmez. HCoV-229E ve HCoV-OC43 türlerinin soğuk algınlığına neden olduğu 1960 yıllarında gösterildi (4).

1970'lerde ve 1980'lerde yapılan araştırmalar, bu türlerin kış aylarında üst solunum yolu enfeksiyonlarının üçte biri, yetişkinlerde genel soğuk algınlığının yüzde 5 ila 10'u ve çocuklarda az oranda alt solunum yolu enfeksiyonuyla ilişkilendirdi (15,16).

2002'de SARS'ın ortaya çıkışına ve moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesine kadar olan sürede pek fazla bilgi geliştirilemedi. Polimeraz zincir reaksiyonunun geliştirilmesiyse HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 keşfedildi ve dünya çapında yaygın bir dağılıma sahip olduğu gösterildi (17,18). Polimeraz zincir reaksiyonu insan koronavirüsünün

her birinin teşhisi için kullanılabilir ve bu teknik, epidemiyolojileri ve patojeniteleri hakkında önemli araştırmalara olanak sağlamıştır.

2.2. COVID-19

2.2.1. Tanım

2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi. Çin genelinde bir salgınla sonuçlandı ve ardından dünyanın diğer ülkelerinde artan sayıda vaka meydana geldi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) anlamına gelen COVID-19 olarak adlandırdı ve mart 2020 de COVID-19 pandemi olarak kabul edildi (1).

COVID-19'a neden olan koronavirüse yapılan tam genom dizileme ve filogenik analiz, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü (ve birkaç yarasa koronavirüsü) ile aynı alt cinste, ancak farklı bir kategoride bir betakoronavirüs olduğunu göstermiştir. Bu nedenle şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır (19).

2.2.2. Tarihçe

31 Aralık 2019 da Çin; DSÖ'ne nedeni anlaşılamayan pnömoni vakaları bildirmiştir. 7 Ocak 2020 de etkene ait izolasyon yapılmış ve Coronaviridae ailesinden nCoV-2019 tanımlanmıştır (20). DSÖ, COVID-19 salgını 30 Ocak'ta "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak sınıflandırmış, ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır. Ülkemizde COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak'ta başlamış ve 22 Ocak'ta T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısı gerçekleştirilmiş, alınan önlemler ile ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2021 tarihinde görülmüştür (21,22).

Çin dışında ilk vaka Tayland Halk Sağlığı Bakanlığı tarafından 13 Ocak 2020 tarihinde, ilk ölen vaka ise 1 Şubat 2020' de Filipinler'den bildirilmiştir. (22)

2.2.3. Epidemiyoloji

Çin'in Hubei Eyaletindeki Wuhan'dan ilk vaka raporlarından bu yana, tüm kıtalarda vakalar bildirilmiştir. Mayıs 2022 itibarıyla küresel olarak, 500 milyondan fazla onaylanmış COVID-19 vakası bildirilmiştir. Dünya da toplam vefat sayısı 6 milyonun üzerinde bildirilmiştir (2).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki seroprevalans anketleri, potansiyel yanlış pozitif veya negatifleri hesaba kattıktan sonra, seropozitiflikle yansıtıldığı gibi SARS-CoV-2'ye önceden maruz kalma oranının, bildirilen vakaların görülme sıklığını yaklaşık 10 kat veya daha fazla aştığını ileri sürmüştür (23).

Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020 de, COVID nedenli ilk ölüm ise 17 Mart 2020 de bildirilmiştir. Türkiye'de Mayıs 2022 tarihi itibarıyla vaka sayısı 15,055,576 toplam vefat sayısı 98,904 olarak bildirilmiştir (2).

COVID-19 enfeksiyonunun ortalama enkübasyon süresi 4-5 gün olup 14 günün üzerinde enkübasyon süreleri de bildirilmiştir. COVID-19'da bulaşın önemli nedenlerinden biri de asemptomatik bulaşın varlığıdır (24). İnkübasyon dönemi, viral yüke de bağlıdır; viral yük ne kadar fazla ise süre o kadar kısalmır (25).

SARS-CoV-2; hasta veya enkübasyon sürecindeki insanlardan sağlıklı insanlara yakın temasla esas olarak solunum yoluyla bulaşır (26).

COVID-19 bulaşında; maruziyetin türü ve süresi, önleyici ekipman olmaması ve olası bireysel faktörlerle risk artabilir. Aile içi veya yakın temas öyküsü olan yakın arkadaş- iş ortamı gibi durumlarda kişisel ekipman kullanımının azalması nedeniyle bulaş artmakta ve vaka kümeleri görülebilmektedir (27).

2.2.4. Risk Faktörleri

Şiddetli hastalık, herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde ortaya çıkabilir, ancak ağırlıklı olarak ileri yaşta veya altta yatan belirli tıbbi komorbiditeleri olan yetişkinlerde görülür. Spesifik demografik özellikler ve laboratuvar anormallikleri de ciddi hastalıkla ilişkilendirilmiştir (28).

Yaş risk faktörleri arasında önemli bir etkidir. İleri yaş ayrıca mortalite artışı ile ilişkilidir (29,30).

Belirli demografik özellikler de daha ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Erkeklerde dünya çapında birden fazla kohort çalışmada orantısız olarak yüksek sayıda kritik vaka ve ölüm bildirilmiş olup erkek olmakta risk faktörleri arasında yer almaktadır (31–33).

Çoklu komorbiditeler ve altta yatan koşullar, ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir metaanalizde serebrovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı (interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, bronşektazi, KOAH), kronik karaciğer hastalığı, kistik fibroz, diabetes mellitus (tip 1 ve tip

2), kalp rahatsızlıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopatiler gibi), HIV, ruh sağlığı bozuklukları (depresyon dahil duygudurum bozuklukları, şizofreni spektrum bozuklukları), Obezite ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ve fazla kilo (BMI 25 ila 29 kg/m^2), fiziksel hareketsizlik, gebelik, primer immün yetmezlikler, sigara kullanımı, orak hücre anemisi veya talasemi, solid organ veya hematolojik kök hücre transplantasyonu, tüberküloz gibi komorbiditeler her yaştaki insanlarda risk faktörleridir (34,35).

2.2.5. Klinik Belirti ve Bulgular

COVID-19 enfeksiyonu solunum yolu enfeksiyonun yanında inflamatuvar, immünolojik ve koagülasyon sistemini etkileyen multisistemik bir hastalık tablosudur (36).

COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik olabileceği gibi semptomatik olabilir. En sık semptom ateş, halsizlik, kas ve eklem ağrıları öksürük olarak sıralanabilir.

COVID-19 enfekte bireyler; DSÖ verilerine göre klinik şiddeti göz önüne alınarak üç gruba ayrılırlar. Hafif tipte ateş öksürük eklem ağrısı gibi hafif semptomlar mevcuttur ancak Akciğer görüntülemesi yapıldığında pnömoni yoktur; şiddetli tip hastalıkta takipne (solunum sayısı $>30/\text{dakika}$), istirahat oksijen saturasyonu (SpO_2) $<93\%$, Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı/ İnspire Edilen Fraksiyone Oksijen (PaO_2/FiO_2) $\leq 300 \text{ mmHg}$, 24-48 saat içinde yapılan Akciğer görüntülemesinde $>50\%$ den fazla progresyon görülmektedir; Son olarak kritik tipte ise akut respratuvar distres sendromu (ARDS), mekanik ventilasyon ihtiyacı, septik şok ve ekstrapulmoner çoklu organ yetmezliği mevcuttur (37).

Semptomatik enfeksiyon spektrumu hafif ile kritik arasında değişir; enfeksiyonların çoğu şiddetli değildir (35,38,39). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden pandeminin ilk aylarında bir raporda yaklaşık 44.500 enfeksiyon yer aldı ve 81% inde hafif hastalık (pnömoni yok veya hafif pnömoni); 14% ünde şiddetli hastalık (örneğin, dispne, hipoksi veya 24 ila 48 saat içinde görüntülemeye $>$ yüzde 50 akciğer tutulumu); 5% inde kritik hastalık (örneğin, solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ disfonksiyonu) rapor edildi. Genel vaka ölüm oranı yüzde 2.3 idi; kritik olmayan vakalar arasında ölüm bildirilmemiştir (40).

2.2.6. Laboratuvar Bulguları ve Biyobelirteçler

Hastanede yatan COVID-19 hastaları arasındaki yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yükselmiş laktat dehidrojenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin, ferritin, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı) ve pıhtılaşma testlerindeki anormallikler yer alır (40,41).

Yüksek D-dimer seviyeleri ve derin lenfopeni, ferritin yüksekliği gibi birçok laboratuvar özelliği, kritik hastalık veya ölümle ilişkilendirilmiştir (42).

COVID-19 enfeksiyonu takibinde kullanılan hematolojik, biyokimyasal, koagülasyon parametreleri ve inflamatuvar biyobelirteçlerden klinikte sık kullanılanları Tablo 1 de belirtilmiştir.

Tablo 1. COVID 19 takibinde kullanılan biyobelirteçler

Biyokimyasal	Hematolojik	İnflamatuvar	Koagülasyon Faktörleri
AST	Lökosit	CRP	Protrombin Zamanı
ALT	Nötrofil	Prokalsitonin	Fibrinojen
Ferritin	Lenfosit	IL-2R	D-dimer
Pro-BNP	Trombosit	IL-6	
Laktat Dehidrogenaz(LDH)			
Kreatinin Kinaz(CK)	Hemoglobin		
Troponin	NLR		
Üre	PLR		
Kreatinin	MPV		

2.2.6.1. Ferritin

Ferritin, demir için hücrel depolama proteinidir. Hafif zincirler ve ağır zincirlerden oluşan 24 alt birimli devasa bir proteindir (mol wt 440 kDa) (43).

Ferritin bir akut faz reaktanıdır ve transferrin ve transferrin reseptörü ile birlikte oksidatif stres ve inflamasyona karşı hücrel savunmayı yöneten protein ailesinin bir üyesidir (44).

Ferritin düzeyi, hemofagositik lenfositosis veya belirli romatolojik hastalıkları olan hastalarda ve klinik olarak şiddetli ve kritik COVID-19 enfeksiyonunu gibi inflamasyonun eşlik ettiği akut enfeksiyonlarda aşırı yükselebilir. Bu nedenle şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarında mortalite belirteci olarak kullanılabılır (45–47).

2.2.6.2. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, inflamasyon, enfeksiyon veya dokuda hasar olması ile interlökin-6, interkökin-1, ve tümör nekrozis faktör uyarısı ile karaciğerden sentezlenir (48).

CRP'nin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri vardır ancak primer etkisi antiinflamatuvar etkisidir (49).

CRP, patojenlerin tanınmasını ve ortadan kaldırılmasını destekler ayrıca nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesine katkı sağlar. CRP'nin önemli bir işlevi, fosfokolin bağlama yeteneğidir, böylece hem bu parçayı sergileyen yabancı patojenlerin hem de hasarlı hücrelerin fosfolipid bileşenlerinin tanınmasına izin verir (50).

COVID-19 enfeksiyonunda yükselen CRP düzeylerinin mortaliteyi artırdığı bazı çalışmalarda gösterilmiş olup COVID-19 da prognozu belirlemede kullanılmasına sebep olmuştur (51).

2.2.6.3. Fibrinojen ve D-dimer

Fibrinojen, üç disülfid bağı ile merkezi olarak bağlanan iki simetrik yarımdan oluşan 340 kD heksamerik bir glikoproteindir. Proteinin her bir yarısı, 4. kromozom üzerinde üç farklı gen tarafından kodlanan üç polipeptit zincirinden oluşur (52).

Fibrinojen sadece karaciğerde üretilir ve plazmada 200-400 mg/dL konsantrasyonda bulunan koagülasyon sisteminin önemli bileşenlerindendir. Fibrinojenin yarı ömrü üç ila dört gündür (53).

Vasküler hasar oluşuktan sonra koagülasyon sisteminin önemli bileşenlerinden fibrin, trombin tarafından parçalanılarak meydana gelir. Düşük fibrinojen konsantrasyonları, primer ve sekonder hemostazdaki bozukluklar oluşturması nedeniyle kanama artışına neden olabilir. Fibrinojen düzeylerindeki artış, inme ve iskemik kalp hastalığı gibi tromboembolik olaylar için risk artışı oluşturmaktadır. Fibrinojen aynı zamanda inflamasyon, enfeksiyon gibi durumlarda yükselebilen akut faz reaktanı olarak kabul edilir (54).

D-Dimer, fibrin monomerlerinin parçalanmasıyla üretilen bir yıkım ürünüdür. Plazma konsantrasyonunda artması tekrarlayan fibrinolizis ve pıhtılaşmanın göstergesi kabul edilir. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda meydana gelen hiperkoagülasyon akut organ hasarı ve mortalite ile ilişkilidir. COVID-19 hastalığında D-Dimer seviyelerinin yüksek olması mortalite için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir (55).

2.2.6.4. Prokalsitonin

116 aminoasitten oluşmaktadır. Kalsitonin öncülü olan prohormondur. Başlıca tiroid bezi C hücrelerinden salınır. Sağlıklı kişilerde düzeyi ölçülemeyecek kadar düşüktür ancak inflamasyonda, akciğer, karaciğer gibi birçok dokuda üretilir. Uyarıldıktan 2-4 saat sonra ölçülebilmektedir ve 12-24 saatte maksimum seviyelere ulaşır. Enfeksiyon kontrolü sağlanmaya başlayınca 24 saatte yarıya iner (56).

Enfeksiyon dışında travma, malignite cerrahi girişim, inflamasyon gibi durumlarda prokalsitonin yükselir (57).

2.2.6.5. Laktat dehidrogenaz (LDH)

Laktatın piruvata dönüşümünde rol oynar ve tüm hücrelerin sitoplazmasında bulunur. Anaerobik metabolik yolağın önemli enzimlerinden biridir. Doku hasarı olunca düzeyi artar (58).

Hemoliz, solid organ ve hematolojik maligniteler, enfeksiyonlar, kronik karaciğer hastalıkları, sepsis gibi doku hasarı olan durumlarda serum LDH düzeylerinde artış meydana gelir. COVID-19 enfeksiyonunun klinik şiddetini değerlendirmede ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan önemli bir parametredir. LDH seviyelerinde artış ve azalmanın radyolojik iyileşmenin ve kötüleşmenin göstergesi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (59).

2.2.6.6. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspart aminotransferaz (AST)

ALT ve AST karaciğerde parankim hasarını göstermek için kullanılan biyobelirteçlerdir. AST; karaciğer dokusunun dışında kalp ve iskelet kasında ve eritrositlerde, mitokondri ve sitozolde olmak üzere iki izoformda bir enzimdir. ALT, alaninden alfa ketoglutarik asite alfa amino grubunu transfer sağlayan enzimdir (60,61).

ALT karaciğer parankim hasarını göstermekte AST ye göre daha spesifik belirteçtir (62).

Yapılan çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonunda AST ve ALT yüksekliği ile şiddetli hastalık arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (63). Karaciğer enzimlerindeki artışın nedeni tam olarak ortaya konulamamıştır ancak virüsün direk etkisi, neden olduğu inflamasyon, karaciğerde hipoksi oluşması veya tedavide kullanılan antiviral ilaçların yan etkilerine bağlı olabileceği öngörülmüştür (64).

2.2.6.7. NT-proBNP(N-terminal pro- B tipi natriüretik peptit) ve Troponin

NT-proBNP; kalp miyositlerinde kardiyak duvar gerilimine bağılı üretilen prohormonun, kan dolaşımında N terminal ucundan prohormon BNP, C terminal ucundan aktif BNP olarak iki kısma ayrılır (65). Kardiyak iskemi ya da kalp yetmezliklerinde kanda NT-proBNP artışı görülür (66).

Troponin, kalp ve iskelet kaslarında kasılma aktivitesini düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponin üç bölümden oluşmaktadır. Troponin I; Aktomiyozinin ATPaz aktivitesini inhibe eder, Troponin C; Kalsiyum bağlar, Troponin T; Troponinin tropomiyozine bağlanmasını sağlar (67).

Kardiyak troponin ve NT-proBNP hastanede yatan COVID-19 hastalarında yaygın olarak yükselir ve artan mortalite riski ile ilişkilidir. Wuhan'da yatırılan 3219 COVID-19 hastasında yapılan bir çalışmada hastaların yüzde 10'a yakınında yüksek kardiyak troponin ve yüksek bir NT-proBNP düzeyi saptandı. Yaş cinsiyet ve komorbiditeleri düzenlenerek bir model oluşturulmuş ve Troponin ve NT-proBNP değerlerindeki yükseklik mortalite artışıyla ilişkili bulunmuştur (68).

2.2.6.8. Kreatin kinaz(CK) ve kreatin kinaz MB(CKMB)

Kreatin kinaz, kreatininin fosfokreatine dönüşmesini katalize eden, kaslarda, kalp ve beyin gibi hızlı ATP tüketimi olan dokularda yüksek olarak bulunan enzimdir. Üç adet mitokondriyal İki adet sitozolik (CK-M ve CK-B) genomik formu mevcuttur. Kaslarda CK-MM, kalpte CK-MB, beyinde ise CK-BB bulunmaktadır (69).

CK düzeyinin artması, COVID-19 un prognozu için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilir. Mekanizması tam olarak bilinmesede SARS-CoV-2'nin doğrudan iskelet ve kalp kası hücrelerini enfekte etmesi veya sistemik inflamasyonun iskelet kasında katabolik reaksiyona sebep olması ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır (70).

COVID-19 tedavisi için kullanılan antiviraller, kolsişin, kortikosteroidler gibi ilaçlara bağılı da toksik miyozit gözlenebilir. Miyozit olduğunda miyalji, artralji, kaslarda güçsüzlük gibi semptomlar görülür (71).

2.2.6.9. Lökosit, Nötrofil, Lenfosit

Lökosit; nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofilden meydana gelen beyaz kan hücreleridir. Yabancı maddeleri, patojenleri, yaşlanan ve ölü hücreleri tanırlar ve vücuttan temizlenmesinde rol oynarlar (72).

Periferik kandaki lökositlerden yaklaşık %55-60'ı nötrofil, %30-35'i lenfosit, %5-6'sı monosit, %2-3'ü eozinofil ve %0,4 bazofildir. Lökositlerin %90'ı kemik iliğinde bulunurken, %1-2'si periferik kanda, %6 civarında ise dokularda bulunur. Kemik iliğindeki lökositler ihtiyaç halinde dolaşıma geçer ve ortalama ömürleri birkaç saattir. Lökositoz kandaki lökositlerin artışı olarak tanımlanır ve enfeksiyonlar, inflamasyonlar, hematolojik ve solid organ maligniteleri, miyelodisplastik sendromlar, efor, stres gibi faktörler ve steroid, lityum ve beta agonist gibi ilaç kullanımı lökositoya neden olabilmektedir (73).

Nötrofiller; periferik dolaşımda en çok bulunan lökositlerdir ve doğal bağışıklık sisteminin önemli bir hücresidir. Asıl olarak akut inflamasyonda rol alır ancak kronik inflamasyona da katkı sağlar (74). Nötrofiller inflamasyon veya enfeksiyon durumunda olay bölgesinde toplanır ve patojenleri tanır ve onları fagositoz ile yok eder (75). SARS-CoV-2, nötrofil artışına neden olur ancak nötrofillerin fagositoz yeteneklerini olumsuz yönde etkilemektedir. COVID-19 da pulmoner hasar ve tromboz oluşumunun mekanizmasında, nötrofiller ve hücre dışı nötrofil tuzakları rol aldığı öngörülmüştür (76).

Lenfositler, kemik iliğinde üretilir ve olgunlaşma döneminde gereksinimlerine göre vücuttaki lenfoid dokularda farklılaşan bağışıklık hücreleridir. Natural killer (NK) hücreler, B ve T lenfositlerden oluşurlar. Dolaşımdaki yaşam süreleri ihtiyaca göre bir haftadan bir yıla kadar sürebilmektedir (77). COVID-19 hastalığında özellikle genç erişkinlerde lenfopeni şiddetli hastalık ile ilişkilidir. Mekanizması tam bilinmese de direk SARS CoV-2'nin lenfositleri etkilemesi ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin salınmasının lenfopeniye neden olması ile izah edilmektedir (78).

2.2.6.10. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)

NLR, nötrofil sayısını lenfosit sayısına bölerek hesaplanan son senelerde klinik kullanımı hızlanan bağışıklık harabiyeti ve inflamasyonunun önemli belirteçidir. Gerek ekonomik gerekse kolay hesaplanabilir olması klinikte kullanımını yaygın olarak sağlamaktadır (79).

İnflamasyonda endotelin prostosiklin ve nitrik oksit üretmesi engellenerek vasküler endotelin antitrombotik ve vazodilatör özelliklerinin bozulmasına neden olabilir. Uyarılan lökositler vasküler endotele yapışma kapasitesinin artışıyla kapiller lökositoz ve artmış vasküler dirençle karşılaşır (80). NLR artışı sadece enfektif hastalıklarda değil maligniteler, akut koroner sendrom, serebrovasküler olaylar, polimiyozit ve dermatomiyozit gibi romatolojik hastalıklarda da mortalite için risk teşkil eder (81).

İnflamasyona bağılı olarak TNF-alfa, IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarılır ve nötrofil seviyelerinde artış meydana gelir. Kortizol ve katekolaminler gibi proinflamatuvar araçlar, lenfosit yüzeyine bağlanırlar ve lenfositik apoptozu başlatarak lenfopeniye neden olabilirler (82). COVID-19 da inflamatuvar yanıtı uyararak gerek nötrofil gerekse lenfosit sayısındaki değişimleri yansıttığı için NLR daha güvenilir bir inflamatuvar belirteç olarak görülmektedir (83).

2.2.6.11. Trombosit/Platelet

Trombositler; Megakaryosit sitoplazmasında üretilen diskoid şeklinde küçük hücrelerdir. Dolaşıma salınan trombositlerin yaklaşık yedi gün ömürleri vardır. Periferik kanda dolaşarak vasküler sistemin bütünlüğünü korumasını sağlarlar (84,85).

COVID-19 da trombositopeninin kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır. Kemik iliği tutulumunun sebep olabileceği öne sürülmüştür ancak lenfosit ve hemoglobin dışındaki hücrelerin etkilenmediği gösterilmiştir. Daha sonra viral enfeksiyonu önlemek için özellikle pulmoner trombüs oluşurken tüketildiği düşünülmüştür. COVID-19 enfeksiyonunda trombositopenik hastaların kliniği düzelmeye başladıkça trombosit sayılarının artması ve mortalitenin azalması artık trombüs oluşumuna ihtiyaç duyulmadığını düşündürmüştür (86).

2.2.7. Sitokin Fırtınası Sendromu (Makrofaj Aktivasyon Sendromu)

COVID-19 da mortaliteye asıl sebep olan ARDS denilen tablodur. Özellikle alveoler-kapiller membran harabiyeti eksudasyon ve sonuçta gelen hipoksi çoklu organ yetmezliği tablosuna sebep olabilir. COVID-19 un oluşturduğu inflamasyon hem kanda hem akciğer dokusunda proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin artmış olduğu ve mortalite için risk oluşturduğu bilinen gerçektir. Sitokin Fırtınası sendromu (SFS) başlıca; Th-1 cevabı oluşturan IFN gamma, IL1B, IL6, TNF alfa gibi sitokinler ve immun sistem hücrelerini, doku harabiyeti için, inflamasyon sahasına çeken kemokinlerin aşırı artmış varlığı dikkat çekici özelliğidir. COVID-19 hastalarında sadece Th1 değil, Th2 cevabında olduğu gösterilmiştir. Yaygın sitokin trafiği içerisinde, koagülasyon kaskadının tetiklenmesi ve tabloya eşlik eden artmış doku faktörü varlığı ve fibrinoliz inhibisyonu ile mikrovasküler trombüs oluşumunun eklenmesinin, daha fazla doku hipoksisi ve harabiyeti ile kliniği daha da ağırlaştırdığı gözlemlenmiştir. SARS-CoV2 ACE-2 reseptörlerine bağlanarak bağlanarak internalize olur ve sadece tip-2 pnömositler değil vasküler endotel hücreleri gastrointestinal sistem, kalp ve böbrek hücrelerinde de eksprese edilir. Bu yüzden COVID-19 ARDS ile hayatı tehdit etsede akut böbrek hasarı, miyokardit gibi multisistemik tabloya sebep olabilir. İster lokal nedenli

olsun ister sistemik nedenli olsun artmış inflamasyon aynı anda birçok organı disfonkiyone ederek SFS tablosunu oluşturur (3).

2.2.8. Görüntüleme Bulguları

COVID-19 enfeksiyonda pnömoni yaygın gözlenen bir bulgu olup değerlendirmede akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi kullanımı hastalığın şiddeti ve klinik seyri açısından yol gösterici olmuştur. Akciğer grafisi hafif klinik seyir gösteren hastalarda ya da hastalığın erken evresinde normal olabilir (87).

Şiddetli ve kritik hastalarda akciğer grafilerinde yaygın olarak bilateral, periferik ve akciğerin alt zonlarında daha fazla olan buzlu cam opasiteleri görülmektedir. Özellikle semptomların başlangıcından 10-12 gün sonra akciğer grafisinde yaygın tutulumlar gözlenmiştir (28,87).

COVID-19'lu hastalarda akciğer tomografisi (BT) en sık olarak periferik, bilateral buzlu cam alanları veya konsolide alanlar görülebilir (88–90). Bu bulgular COVID-19 pnömonisine spesifik değildir ve diğer viral pnömonilerde de sıklıkla gözlenebilir (91).

COVID-19'lu 2700'den fazla hastada yapılan göğüs BT bulgularını değerlendiren çalışmaların metaanalizinde %83 hastanın BT sinde buzlu cam dansitesi, %58 hastada konsolidasyonla birlikte buzlu cam dansiteleri, %52 sinde plevral kalınlaşma, %48 inde interlobuler septal kalınlaşma %46 sında hava bronkogramları izlenmiştir (92).

Akciğer grafisinde olduğu gibi akciğer BT deki bulgular da erken evrede normal olabilir semptomlarla beraber ortaya çıkar ancak bazı hastalarda semptomlar ortaya çıkmadan ve hatta solunum yolu örneklemesinde viral RNA nın saptanmasından öncede BT anormallikleri olabileceği saptanmıştır (88,93).

2.2.9. Tanı

Öncelikle klinik olarak şüphelenilmesi tanının ilk basamağını oluşturur. Yeni başlayan ateşi ve/veya solunum semptomları olan herkeste COVID-19 olasılığı düşünülmelidir. Öksürük ve dispne, COVID-19'un klasik solunum yolu özellikleri olarak kabul edilse de boğaz ağrısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı gibi diğer solunum semptomları da yaygın olarak bildirilmektedir. Diğer yaygın klinik belirtiler arasında koku veya tat bozuklukları, miyaljiler ve diyare yer alır (94,95).

Tanı da standart olarak kullanılan yöntem solunum yolu örneklemesinde revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile viral RNA tespittir. Testin

sensitivitesi maruziyete ve testin yapılma zamanına göre değişebilmektedir. Yanlış negatiflik, örnek toplama tekniğine, örnek toplanılan zamana ve örnek alınan yere göre değişiklik gösterebilir (96).

Tarama üst solunum yolundan nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü veya alt solunum yolundan balgam, bronkoalveolar lavaj ve endotrakeal aspirasyon ile yapılabilir (97). COVID-19 tanısı doğrulanan 225 hastayı kapsayan bir çalışmada;PCR pozitifliği en yüksek bronkoalveolar lavaj örneklerinde(%93) saptanmış olup daha sonra sırasıyla balgam (%72),nazal sürüntü (%63) ve faringeal sürüntüde (%32) saptanmıştır (98).

PCR ile viral RNA pozitifliği; solunum yollarında semptomların başlamasından beş gün öncesine kadar tespit edilebilir. Semptomların başlamasından sonra ise üst solunum yollarından alınan örneklerde bir haftaya kadar artmış olup takip eden sonraki günlerde azalmıştır, alt solunum yolu örneklemelerinde ise üç haftaya kadar yüksek saptanmıştır (99).

En sensitif ve en erken belirteç ise semptomların başlamasından sonraki ikinci haftada artmaya başlayan total antikorlardır. İmmunglobulin M antikorları (IgM) enfeksiyonun beşinci gününde tespit edilebilirken ikinci haftadan sonra en yüksek seviyelere ulaşır, Ig G antikorları (IgG) ise ikinci haftadan sonra kanda tespit edilebilmektedir (98,100).

2.2.10. Tedavi

COVID-19 da tedavi seçimi hastalığın şiddetine göre belirlenir. Dispne olmadan ateş halsizlik öksürük üst solunum yolu semptomları olan hafif hastalık şiddeti tanımına uyan hastaların çoğunda yatarak tedavi verilmesine gerek yoktur. Hastalarda dispne gelişirse orta şiddette hastalık belirtisi oluşturur ve sıklıkla hastane yatışı gerekliliğini gösterir. Hastaların akciğer görüntülemelerinde pnömonik infiltrasyonlar gözlenmesi yine orta şiddette hastalık şüphesi ortaya koyar ve hastane başvurusunda hastalarda hipoksemi($SO_2 \leq \%94$) veya oksijenizasyon ihtiyacı ya da ventilasyon desteği ihtiyacı olması şiddetli veya kritik hastalığı gösterir ve yatırılarak tedavi edilmesi gerekmektedir (101,102).

Şiddetli ve kritik hastalık belirtileri olmayan hastalarda destekleyici tedavi dışında ek tedavi önerilmemektedir (101).

COVID-19 tedavisi için çalışmalar hala devam etmekte olup patofizyolojisinde olası 2 evreli bir süreç göz önüne alınmıştır. Bunlardan ilki viral yükün artışı engellemek için antiviral ilaçlar ve monoklonal antikor ilaçların etkili olmasıdır. İkincisi ise mevcut enfeksiyonun neden olduğu hiperinflamatuvar ve protrombotik süreci engellemek için kortikosteroidler, immunmodulator tedaviler yani aşırı immün yanıtı baskılayacak

ciddi kanama veya heparine bağı trombositopeni sendromu öyküsü gibi) hastanede yatan **tüm** tıbbi, cerrahi ve obstetrik uygundur. Tedavide ve profilakside düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılmıştır. Amerika kaynaklı yapılan bazı çalışmalarda antikoagülan tedavi uygulamasının COVID-19 da meydana gelen tromboembolik olay riskini azalttığı gösterilmiştir (110).

2.2.10.3. İmmunmodulatör Tedaviler

2.2.10.3.1. IL-1/IL-6 antagonistleri

Anakinra, İnterlökin 1 antagonistidir ve otoinflamatuvar hastalıklarda (özellikle romatolojik hastalıklarda) kullanılmaktadır. COVID-19'da rutin tedavide kullanılmayıp özellikle hiperimmün yanıtı bağı gelişen makrofaj aktivasyon sendromunda kullanımı önerilmektedir (111).

Tocilizumab, IL-6 reseptörlerini inhibe eden monoklonal antikordur. Tocilizumab steroidlerle birlikte kullanılmalıdır. Makrofaj aktivasyon sendromu olan steroid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda tosilizumab tedavi olarak verilebilir (112).

2.2.10.3.2. Kortikosteroidler

Steroidler, COVID-19'a bağı aşırı immün yanıtı azaltarak etki ederler. Hastanede yatan ve oksijen ihtiyacı olan hastalarda steroid kullanımının klinik yararı kanıtlanmıştır (113).

Sağlık bakanlığı rehberinde Akut repstratuvar disstres sendromu olan ve dirençli septik şok durumunda 0.5-1 mg/kg dozunda prednizolon kullanımı önerilmiştir. İnflamasyon bulguları ve oksijen ihtiyacı artan vakalarda üzere pulse prednizolon (3 gün boyunca 250 mg metilprednizolon) kullanımı önerilmiştir.

DSÖ; üç çalışmayı kapsayan metaanalizde metilprednizolon kullanımını değerlendiren çeşitli dozlar önerilmektedir. Bu çalışmaların ikisinde beş gün 0.8-2.0 mg/kg/gün ya da üç gün 10-30 mg/kg/gün kullanımı önerilmiştir (114).

2.2.10.3.4 Kolsişin

Kolşisin, nötrofillerin kemotaksisini engeller ve interlökin-1 beta gibi bazı sitokinlerin üretimini azaltır. Bu antiinflamatuvar özellikleriyle COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür (115).

2.2.10.3.5 Intravenöz İmmunglonulin (IVIG)

IVIG, poliklonal IgG antikoru içeren sağlıklı donörlerden alınan bir tür kan ürünüdür. Antiinflatuar etkileri nedeniyle romatolojik hastalıklarda, multipl skleroz, septik şok ve benzeri gibi inflamatuar hastalıkları olan hastaları tedavi etmek için kullanılmıştır (116).

Yeterli klinik veri olmamasına rağmen, IVIG'nin COVID-19 hastalarında kullanılabileceğine ve önemli terapötik seçeneklerden biri olabileceği düşünülmüştür. IVIG'nin klinik semptomları ve mortaliteyi iyileştirmedeki etkinliği konusundaki tartışmalar, artan sayıda COVID-19 hastası ile ortaya çıkmaktadır.

IVIG, proinflammatuar hücrelerin aktivasyonunu arttırmada ve sitokinler tarafından dolaylı olarak T-hücresi ve B-hücre proliferasyonunu baskılamada birçok etki gösterdiği gösterilmiştir (117,118). Bazı çalışmalarda IVIG ile tedavi edilen hastaların özellikle şiddetli veya kritik olan covid-19 hastaları için faydalı olabileceği sonuçların olumlu olduğu öngörülmüştür (119,120).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması retrospektif olarak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Kurulu'nun 21-11.1T/27 numaralı onay belgesiyle etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmamız tek merkezli retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya 1 Kasım 2020-31 Mart 2022 tarihleri arasında Başhekimlik Covid Gastroenteroloji ve Başhekimlik Covid Göğüs servisinde yatmakta olan bilgisayarlı tomografide COVID tutulumu olan ve respratuvar distres tanımına uyan ($PaO_2/FiO_2 > 300$ üzeri normal $PaO_2/FiO_2: 200-300$ Akut Akciğer Hasarı $PaO_2/FiO_2 < 200$ Akut respratuvar distres sendromu) veya Dünya Sağlık Örgütü ciddi hastalık kriterlerini (Ateş > 38 veya şüpheli solunum yolu enfeksiyonu varlığı olan hastalara ek olarak ; solunum hızı > 30 nefes/dk veya ciddi solunum sıkıntısı veya oda havasında $SpO_2 \leq \%93$ olması) ve Dünya Sağlık Örgütü kritik hasta kriterlerini (septik şok, ARDS, Mekanik ventilasyon, çoklu organ yetmezliği) karşılayan ve 18 yaşından büyük, çalışmaya katılmayı kabul eden 324 hasta dahil edilmiştir. (37)

3.2 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük hastalar
- Çalışmayı kabul etmeyen hastalar
- 3 günden az süre yatan hastalar

3.3 Verilerin Toplanması ve Kaydedilmesi

Çalışmamızda hastaların tanı ve tetkik edilmesinde kullanılan laboratuvar sonuçları, görüntüleme bulguları verilerin tümü Ege Üniversitesi Hastanesi Hastane Yönetim Bilgi Sistemi(HBYS) dosyalarından ve kayıtlarından geriye yönelik olarak taranmıştır. Mevcut verilere herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Hastaların demografik verileri; tanısı, yatış süresi, eşlik eden hastalıkları, tedavisi, rutin tam kan sayımı parametrelerinden lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemogloblin konsantrasyonu, hematokrit düzeyi, ayrıca rutin olarak bakılan biyokimya parametrelerinden üre,kreatinin, aspart aminotransferaz (AST)

alanin amino transferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), total ve indirekt bilirubin, albümin, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, ferritin, fibrinojen, troponin, NT-proBNP, protrombin zamanı, d-dimer düzeylerinin kayıtları elektronik hasta dosyası üzerinden incelenerek kaydedilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) programında oluşturulan veri tabanına işlendi ve istatistiksel analizleri bu programla yapıldı. $P<0,05$ olması anlamlı kabul edildi. Sürekli değişkenler için en yüksek ve en düşük değerin yanında ortalama ve standart sapmalar incelendi. Kesikli değişkenler için yüzde (%) ve frekans (n) hesaplandı. Hastaların laboratuvar değerleri ve yatış süreleri durumlarının gruplara göre karşılaştırılması için ki-kare istatistiksel yöntemi kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza Ege Üniversitesi Hastanesi Başhekimlik Covid Gastroenteroloji ve Başhekimlik Covid Göğüs Hastalıkları biriminde takipli olan 324 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 186'sı erkek, 138'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması 62(19-97,78) idi. Yatan hastalar ilk geliş yerine göre incelendiğinde; 251 hasta, acil servisten; 30 hasta, hastane içi temiz servislerden; 20 hasta, 3. basamak yoğun bakım servisinde; 23 hasta, hastane içi COVID servislerinden yatırıldı. Yatan 286 hasta serviste takip edilirken, 138 hasta yoğun bakımda takip edildi.

Çalışmamızda 240 hasta taburcu edildi. 28 hasta COVID izolasyonu bittikten sonra hastane içi temiz alan servislere devredildi. 20 hasta 3. basamak yoğun bakım servisine devredildi. 36 hasta kaybedildi. DSÖ' nün ciddi ve kritik hasta tanımına göre; çalışmamızdaki 126 hasta ciddi hastalık, 85 hasta kritik hastalık tanımına uymaktaydı. Respratuvar distres(RD) tanımına göre; 30 hastada RD yoktu. 144 hasta Akut Akciğer Hasarı (ALI), 50 hasta ARDS tablosundaydı. Yoğun bakımda takip edilen hastaların 28'i mekanik ventilatör(MV) de izlendi, 67'si non-invaziv mekanik ventilatör (NIMV) de izlendi.

Çalışmamızda 124 hastanın diyabetes mellitusu, 82 hastanın konjestif kalp yetmezliği, 186 hastanın hipertansiyonu, 69 hastanın kronik böbrek hastalığı, 26 hastanın son dönem böbrek yetmezliği, 33 hastanın solid organ malignitesi, 21 hastanın hematolojik malignitesi, 49 hastanın kronik akciğer hastalığı, 21 hastanın kronik karaciğer hastalığı, 48 hastanın bağ doku hastalığı vardı.27 hastada organ transplantasyonu vardı. İmmün süpresif tedavi alan 71 hasta vardı.

Hastaların demografik bilgileri klinik özellikleri ve ek hastalıkları tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik-klinik özellikler	Sayı(n) ±SD
Cinsiyet E / K	186 / 138
Yaş	60.74±15.5
PaO ₂ (%)	76.91±21.8
SaO ₂ (%)	94.35±3.3
MV, [n=28 (gün)]	3.25±4.16
NIMV, [n=67 (gün)]	4.8±3.25
Komorbid Hastalıklar	
DM	124
KY	82
HT	186
KBH	69
SDBY	26
SO-Kanseri	33
Hematolojik Kanseri	21
Kronik Akciğer Hastalığı	49
Kronik Karaciğer Hastalığı	21
Bağ Doku Hastalığı	48
Organ Transplantı	27
İmmün supresif tedavi	71

DM,Diyabetes mellitus; E, Erkek; HT,Hipertansiyon; K, kadın; KY, Kalp yetmezliği; KBH, Kronik böbrek hastalığı; MV, Mekanik ventilatör; NIMV, non-invaziv mekanik ventilatör; PaO₂:parsiyel oksijen basıncı; SDBY, Son Dönem Böbrek yetmezliği; SaO₂:Oksijen satürasyonu; SD; Standart sapma; SO, solid organ

Hastaların yatış anındaki laboratuvar parametreleri incelendiğinde; SOFA skoru ortalaması 2.64 OAB ortalaması 89.7 mm-Hg, serum albümin ortalaması 33.93 g/L, serum LDH ortalaması 358 U/L, AST ortalaması 43.07 U/L, ALT ortalaması 45.04 U/L, total bilirubin 0.75 mg/dL, CTnT ortalaması 79.31 ng/L, NTproBNP ortalaması 4507.23 ng/L, üre

ortalaması 64.42 mg/dL, kreatinin ortalaması 1.67 mg/dL, CRP ortalaması 95.42 mg/L, serum ferritin ortalaması 1057.13 µg/L, INR ortalaması 1.12, D-dimer ortalaması 2237.1µg/L, Trombosit ortalaması 217000.61 µL, MPV ortalaması 10.84 fL, Lenfosit ortalaması 2451.15 µL, NLR ise ortalama 10.66 olarak saptanmıştır.

Hastaların laboratuvar parametrelerinin ortalama değerleri tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3. Hastaların laboratuvar parametreleri

Laboratuvar parametreleri	sayı (n) ±SD
SOFA skoru	2.64±1.96
OAB (mm-Hg)	89.7±9.27
Serum Albumin (g/L)	33.93±5.8
Serum LDH (U/L)	358±216.4
Serum AST (U/L)	43.07±76.9
Serum ALT (U/L)	45.04±136.9
Serum Total Bilirubin mg/dL	0.75±1.60
CTnT (ng/L)	79.31±325.49
Serum NTproBNP (ng/L)	4507.23±10595.85
Serum Üre (mg/dL)	64.42±56.0
Serum Kreatinin (mg/dL)	1.67±1.89
Serum CRP (mg/L)	95.42±79.9
Serum Ferritin (µg/L)	1057.13±1533.3
INR	1.12±0.45
D-Dimer (µg/L)	2237.1±2457.7
Serum PLT (µL)	217000.61±109698.6
MPV (fL)	10.84±1.0
L (µL)	2451.15±1722.24
NLR	10.66±11.31

AST, aspart transferaz; ALT, alanin transferaz; CRP, C-reaktif protein; CTnT, Kardiyak troponin T; INR, international normalized ratio; L, Lenfosit; LDH, laktat dehidrogenaz; MPV, Ortalama trombosit hacmi; NTproBNP, N-terminal pro Brain Natriüretik Peptit; NLR, nötrofil lenfosit oranı; OAB, Ortalama arteriyel basınç; PLT, Trombosit; SOFA, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi; SD, Standart sapma

Demografik bilgilerin mortalite ile ilişkileri incelendiğinde; yaşayanların yaş ortalaması 59.6, ölenlerin 69.9 idi. İleri yaş mortalite prediktörü olarak anlamlı saptandı

($p<0.001$). Cinsiyetin mortalite ile ilişkisi incelendiğinde; 186 erkek hastanın 18'i, 138 kadın hastanın 18'i kaybedildi ve cinsiyetin mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamsız saptandı ($p:0.34$) (tablo 4).

Eşlik eden kronik hastalıkların mortalite ile ilişkileri incelendiğinde; diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliği, solid organ malignitesi, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, organ transplantasyonu varlığı, immunsupresif tedavi kullanıyor olması istatistiksel olarak mortaliteyi artırmadığı görülmüştür. ($p:NS$) Konjestif kalp yetmezliği, hematolojik malignite, izlemde gelişen akut böbrek yetmezliği, mekanik ventilatör desteğinde olması, non-invaziv mekanik ventilatör desteğinde olması mortaliteyi artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p:0.047$; $p:0.019$; $p<0.01$; $p<0.01$; $p:0.016$).

Hastaların geliş anındaki verilerini, mortalite belirteçleri açısından tek değişkenli olarak incelediğimizde; Yaşayanlarda laktat değeri ortalaması 1.55 mmol/L, ölenlerde 1.81 mmol/L saptandı ve geliş anındaki laktat yüksekliği mortaliteyi artıran faktör olarak anlamlı saptandı ($p:0.048$). Hastaların geliş anında aldıkları oksijen desteğine bakıldığında yaşayan hastaların ortalama oksijen ihtiyacı 3.5 L/dk, ölenlerin oksijen ihtiyacı ortalaması 7.1 L/dk idi. Geliş anındaki oksijen ihtiyacının fazla olması mortalite riskini artırması yönünden anlamlı bulundu ($p:0.003$). SOFA skoru ortalaması yaşayanlarda 2.43, ölenlerde 4.3 saptanmış olup geliş anındaki SOFA skorunun yüksek olması mortaliteyi artırması açısından anlamlıydı ($p:<0.001$). Serum albümin değerlerinin ortalaması yaşayanlarda 34.4 g/L, ölenlerde 29.9 g/dL saptandı ve geliş anındaki albümin düzeyi düşüklüğü mortalite riskini artırması açısından anlamlı bulundu ($p<0.001$). Serum LDH ortalaması yaşayanlarda 348.1 U/L, ölenlerde 443.6 idi. Ölenlerde serum LDH seviyesi daha yüksek olmasına rağmen mortalite belirteci olarak istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p:0.079$). CTnT ortalaması yaşayanlarda 67.5 ng/L, ölenlerde 179.9 ng/L saptandı ve başvuruındaki CTnT yüksekliği mortalite prediktörü olarak anlamlı saptandı. ($p<0.001$). NTproBNP ortalaması yaşayanlarda 4200.3 ng/L, ölenlerde 6700.3 ng/L saptandı ve başvuruındaki NTproBNP yüksekliği mortalite prediktörü olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). CRP ortalaması yaşayanlarda 91.7 mg/L, ölenlerde 124.6 mg/L idi ve CRP yüksekliği mortalite prediktörü açısından anlamlı bulundu ($p:0.007$). Serum ferritin ortalaması yaşayanlarda 970.1 µg/L, ölenlerde 1800.1 µg/L saptandı ve ferritin yüksekliği mortalite prediktörü olarak anlamlı bulundu ($p:0.002$). D-dimer ortalaması yaşayanlarda 2100.1 µg/L, ölenlerde 3000.2 µg/L olarak saptandı D-dimer yüksekliği mortalite belirteci olarak anlamlı bulundu ($p:0.003$). INR ortalaması yaşayanlarda

1.09, ölenlerde 1.34 saptandı ve başlangıçta INR yüksekliği mortalite belirteci olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). NLR ortalaması yaşayanlarda 10.1 ölenlerde 14.6 bulundu NLR yüksekliği mortalite predüktörü olarak anlamlı bulundu ($p:0.013$). Trombosit ortalaması yaşayanlarda 222.3 $10^3/\mu\text{L}$, ölenlerde 179.8 $10^3/\mu\text{L}$ saptandı başlangıçtaki trombosit düşüklüğü mortalite predüktörü olarak anlamlı saptandı ($p:0.042$). MPV ortalaması yaşayanlarda 10.7 fL, ölenlerde 11.2 fL saptandı ve MPV yüksekliği mortalite predüktörü olarak anlamlı bulundu ($p:0.011$).

Hastaların mortalite belirteçleri açısından incelenen laboratuvar parametreleri tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların tek değişkenli mortalite belirteçleri

Belirteçler	Yaşayan n=288	Ölen n=36	p
Yaş	59.6±15.4	69.9±13.2	<0.001
Cinsiyet(E/K)	168/138	18/18	0.340
Laktat (mmol/L)	1.55±0.78	1.81±0.9	0.048
Geliş O ₂ (L/dak)	3.5±5.4	7.1±6.5	0.003
SOFA skoru	2.43±1.7	4.3±2.4	<0.001
Serum Albumin (g/L)	34.4±5.5	29.9±6.4	<0.001
Serum LDH (U/L)	348.1±203.5	443.6±295.4	0.079
CTnT (ng/L)	67.5±260.1	179.9±655.9	<0.001
NTproBNP (ng/L)	4200.3±10200.1	6700.3±13100.2	<0.001
Serum CRP (mg/L)	91.7±79.5	124.6±78.3	0.007
Serum Ferritin (µg/L)	970.1±1400.2	1800.1±2300.3	0.002
D-Dimer (µg/L)	2100.1±2400.3	3000.2±2300.4	0.003
INR	1.09±0.35	1.34±0.9	<0.001
NLR	10.1±10.6	14.9±15.2	0.013
PLT($10^3/\mu\text{L}$)	222.3±108.8	179.8±110.5	0.042
MPV (fL)	10.7±1.0	11.2±1.1	0.011

CRP, C-reaktif protein; CTnT, Kardiyak troponin T; E, Erkek INR, international normalized ratio; K, Kadın LDH, laktat dehidrogenaz; MPV, Ortalama trombosit hacmi; NTproBNP, N-terminal pro Brain Natriüretik Peptid; NLR, nötrofil lenfosit oranı; OAB, O₂, Oksijen; Ortalama arteriyel basınç; PLT, Trombosit; SOFA, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi; p, istatistiksel anlamlılık değeri

Hastaların çıkış laboratuvar değerleri sonlanım, geliş laboratuvar değerleri başlangıç olarak değerlendirildi ve aradaki fark delta(Δ) değişim değeri olarak belirlendi ve bu farkın mortalite üzerine etkileri tek değişkenli olarak incelendi. Yaşayanlarda Δ OAB ortalaması -2.35 mmHg, ölenlerde -36.3 mmHg saptandı ve OAB'ın düşmesi mortalite belirteci açıdan anlamlıydı ($p<0.001$). Serum Δ LDH ortalaması yaşayanlarda -65.34 U/L, ölenlerde 110.6 idi LDH düzeylerinin artması mortalite belirteci olarak anlamlı saptandı. ($p<0.001$). Δ CTnT ortalaması yaşayanlarda -3.88 ng/, ölenlerde 125.85 ng/L saptandı ve CTnT nin artışı mortalite belirteci olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Δ NTproBNP ortalaması yaşayanlarda -448.79 ng/L, ölenlerde 1839.1 ng/L saptandı NTproBNP nin artması mortalite predüktörü olarak anlamlı saptandı ($p:0.004$). Δ CRP ortalaması yaşayanlarda -65.34 mg/L, ölenlerde 3.13 mg/L idi ve CRP nin artışı mortalite predüktörü olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Δ Serum ferritin ortalaması yaşayanlarda -172.36 μ g/L, ölenlerde 844.84 μ g/L saptandı ve ferritin artması mortalite predüktörü açısından anlamlı bulundu ($p:0.001$). Δ INR ortalaması yaşayanlarda -0.032, ölenlerde 0.29 saptandı ve INR nin artması mortalite predüktörü açıdan anlamlı bulundu ($p<0.001$). Δ Trombosit ortalaması yaşayanlarda 57419.0 μ L, ölenlerde -39529.4 μ L saptandı trombosit düşmesi mortalite predüktörü olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Δ MPV ortalaması yaşayanlarda -0.0 fL, ölenlerde 0.6 fL saptandı ve MPV artışı mortalite predüktörü olarak anlamlı bulundu ($p:0.002$). Δ Lenfosit ortalaması yaşayanlarda 578.41 μ L, ölenlerde -2027.5 μ L saptandı ve lenfosit azalması mortalite predüktörü olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Δ D-dimer ortalaması yaşayanlarda -80,94 μ g/L, ölenlerde 1306.2 μ g/L olarak saptandı ancak D-dimer'in değişimi mortalite predüktörü açıdan anlamlı değildi. ($p:0.080$). Δ fibrinojen ortalaması yaşayanlarda -129.14 mg/dL, ölenlerde -63.26 mg/dL saptandı ve fibrinojen azalması mortalite predüktörü olarak anlamlıydı ($p:0.020$). Δ NLR ortalaması yaşayanlarda -2.0 ölenlerde 8.5 bulundu ve NLR artması mortalite predüktörü olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların tek değişkenli analizle yapılan laboratuvar parametrelerinin sonlanım-başlangıç farkına göre mortalite üzerine etkileri tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların sonlanım-başlangıç değerindeki değişime göre mortalite belirteçleri

Belirteçler	Yaşayan n=288	Ölen n=36	p
Δ OAB	-2.35±9.7	-36.3±17.1	<0.001
Δ Serum LDH	-65.34±178.5	110.6±233.6	<0.001
Δ CTnT	-3.88±211.0	125.85±407.2	<0.001
Δ NTproBNP	-448.79±6169	1839.1±7744.8	0.004
Δ Serum CRP	-65.34±81.13	3.13±109.9	<0.001
Δ Serum Ferritin	-172.36±1126.6	844.84±2036.1	0.001
Δ INR	-0.032±0.2	0.29±0.86	<0.001
Δ PLT	57419.0±116188.9	-39529.4±80208.1	<0.001
Δ MPV	-0.0±0.8	0.6±1.02	0.002
Δ L	578.41±1315.8	-2027.5±9741.6	<0.001
Δ D-Dimer	-80,94±3046.6	1306.2±6598.4	0.080
Δ Fibrinojen	-129.14±150.9	-63.26±173.6	0.020
Δ NLR	-2.0±12.9	8.5±18.6	<0.001

Δ , Sonlanım-Başlangıç değer; CRP, C-reaktif protein; CTnT, Kardiyak troponin T; INR, international normalized ratio; L, Lenfosit; LDH, laktat dehidrogenaz; MPV, Ortalama trombosit hacmi; NTproBNP, N-terminal pro Brain Natriüretik Peptit; NLR, nötrofil lenfosit oranı; OAB, Ortalama arteriyel basınç; PLT, Trombosit; p, istatistiksel anlamlılık değeri

Hematolojik veya solid organ kanseri olmayan hastalar alt gruba ayrıldı. Toplam 272 hastadan 25 hasta kaybedildi. Kanserli olmayan hastalarda laboratuvar parametrelerinin sonlanım ve başlangıç değerleri arasındaki farkı mortalite belirteçleri açısından incelendi. Başlangıç değerlerine göre; OAB değerinin azalması, serum LDH düzeyinin artması, üre düzeyinin artması, kreatinin düzeyinin artması, CRP düzeylerinin artması, ferritinin artması, INR'nin artması, trombositin azalması, MPV'nin artması, Lenfosit düzeyinin azalması, fibrinojenin azalması ve NLR nin artması mortalite predüktörü olması açısından anlamlı bulundu (Sırasıyla $p<0.001$, $p:0.001$, $p:0.001$, $p:0.025$, $p<0.001$, $p:0.013$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p:0.002$, $p<0.001$).

Bütün hastaları incelediğimizde mortalite belirteci olarak anlamlı çıkan CTnT artışı, NTproBNP artışı, hematolojik ve solid organ kanseri hastalarının olmadığı alt grup hastaların incelemesinde mortalite belirteci olarak anlamlı saptanmadı (sırasıyla $p:0.079$, $p:0.147$). D-dimer artışı toplam hasta popülasyonunda olduğu gibi alt grup hasta popülasyonunda

mortalite belirteci olarak anlamlı saptanmadı (p:0.654). Tablo 6 da hematolojik ve solid organ kanseri olmayan hastaların mortalite belirteçleri özetlenmiştir.

Tablo 6. Hematolojik veya Solid Organ Kanseri Olmayan Alt Grup Hastalarda Mortalite Belirteçleri

Belirteçler	Yaşayan n=247	Ölen n=25	p
Δ OAB	-2.29±9.7	-34.9±18.0	<0.001
Δ Serum LDH	-74.17±179.1	44.86±152.6	0.001
Δ CTnT	-8.9±215.8	10.74±114.61	0.079
Δ NTproBNP	-633.7±5796.5	1051.1±9035.5	0.147
Δ Üre	4.23±45.6	52.83±78.2	0.001
Δ Kreatinin	-0.24±1.01	0.39±0.95	0.025
Δ Serum CRP	-70.71±81.47	2.16±65.4	<0.001
Δ Serum Ferritin	-115.4±879.0	202.7±1111.7	0.013
Δ INR	-0.04±0.28	0.11±0.29	<0.001
Δ PLT	62824.7±117286.3	-31271.3±83077.1	<0.001
Δ MPV	-0.07±0.7	0.61±0.94	<0.001
Δ L	545.3±1054.8	-2.61±656.25	<0.001
Δ D-Dimer	-41.4±2425.1	-2.71±2925.1	0.654
Δ Fibrinojen	-136.1±150.8	-34.25±136.9	0.002
Δ NLR	-2.35±13.11	10.74±16.3	<0.001

Δ , Sonlanım-Başlangıç değeri; CRP, C-reaktif protein; CTnT, Kardiyak troponin T; INR, international normalized ratio; L, Lenfosit; LDH, laktat dehidrogenaz; MPV, Ortalama trombosit hacmi; n; kişi sayısı; NTproBNP, N-terminal pro Brain Natriüretik Peptit; NLR, nötrofil lenfosit oranı; OAB, Ortalama arteriyel basınç; PLT, Trombosit; p, istatistiksel anlamlılık değeri

Hematolojik veya solid organ kanseri olmayan alt hasta grubunun mortalite belirteçleri tek değişkenli regresyon analizi olarak %95 güven aralığında en düşük ve en yüksek değerler incelendi ve Odds oranı (OR) hesaplandı. Hastalarda ileri yaş OR:1.05 saptandı ve yaş artışı mortalite predüktörü olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Çıkış-geliş OAB değişimi OR:0.87 saptandı ve OAB artışının mortaliteden koruduğu istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.001). Laboratuvar parametrelerinin çıkış-geliş arasındaki farkları incelendiğinde; Serum LDH'nin OR:1.006, CTnT' in OR:1.002, ürenin OR:1.02 kreatinin OR:3.546, serum CRP nin OR:1.011, serum ferritinin OR:1.00054, INR'nin OR:6.592, NLR'nin OR:1.047, MPV'nin OR:2.095 saptandı ve serum LDH, CTnT, üre, kreatinin, serum CRP, serum ferritin, INR,

NLR ve MPV artışının mortaliteyi artırdığı istatistiksel açıdan anlamlı saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p:0.014$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p:0.005$, $p:0.002$, $p:0.001$, $p:0.001$). NTproBNP'nin OR:1.00004 ve D-dimer OR:1.0000 saptandı ancak NTproBNP ve D-dimer artışının mortalite artışına etkisi istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı (sırasıyla $p:0.091$, $p:0.062$). Lenfosit'in OR:1.0000 ve trombosit OR:0.991 saptandı ve lenfosit ve trombosit artışının mortaliteden koruyucu olduğu istatistiksel açıdan anlamlı saptandı (sırasıyla $p:0.016$, $p:<0.001$). Bulgular tablo 7 de özetlenmiştir.

Tablo 7. Hematolojik veya Solid Organ Kanseri Olmayan Alt Grup Hastalarda Mortalite Belirteçlerinin Tek değişkenli Regresyon Analizi

Belirteçler	OR	95% Güven aralığı En düşük	95% Güven aralığı En yüksek	p
Yaş	1,05	1,023	1,078	<0.001
Δ OAB	0,87	0,84	0,901	<0.001
Δ Serum LDH	1,006	1,003	1,008	<0.001
Δ CTnT	1,002	1,00000	1,003	0,014
Δ NTproBNP	1,00004	0,99999	1,00009	0,091
Δ Üre	1,02	1,013	1,027	<0.001
Δ Kreatinin	3,546	2,083	6,038	<0.001
Δ Serum CRP	1,011	1,005	1,016	<0.001
Δ Serum Ferritin	1,00054	1,00017	1,00091	0,005
Δ INR	6,592	2,016	21,553	0,002
Δ Fibrinojen	1,003	1,00000	1,005	0,027
Δ D-Dimer	1,00000	1,00000	1,00000	0,062
Δ L	1,00000	0,99999	0,99999	0,016
Δ NLR	1,047	1,02	1,074	0,001
Δ PLT	0,991	0,987	0,995	<0.001
Δ MPV	2,095	1,349	3,252	0,001

Δ , Sonlanım-Başlangıç değeri; CRP, C-reaktif protein; CTnT, Kardiyak troponin T; INR, international normalized ratio; L, Lenfosit; LDH, laktat dehidrogenaz; MPV, Ortalama trombosit hacmi; NTproBNP, N-terminal pro Brain Natriüretik Peptit; NLR, nötrofil lenfosit oranı; OAB, Ortalama arteriyel basınç; OR, Odds oranı; PLT, Trombosit; p, istatistiksel anlamlılık değeri

Hematolojik veya solid organ kanseri olmayan alt hasta grubunun mortalite belirteçleri çok değişkenli regresyon analizi olarak %95 güven aralığında en düşük ve en yüksek değerler incelendi ve Odds oranı (OR) hesaplandı. Çok değişkenli analizde; yaş OR:1.032 saptandı ancak mortalite predüktörü açısından anlamlı saptanmadı (p:0.299). OAB nin OR:0.85 saptandı ve OAB düşmesi mortalite predüktörü olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Serum CRP OR:1.012 saptandı ve çok değişkenli analizde serum CRP artışı mortalite predüktörü olarak anlamlı saptandı (p:0.016). Trombosit OR:0.98 saptandı ve çok değişkenli analizde serum trombosit azalması mortalite predüktörü olarak anlamlı bulundu (p:0.004). CRP artışı, OAB düşüşü ve trombosit düşüşü; mortaliteyi göstermede % 94.1 özgüllük ve 81.4% duyarlılığa sahipti.

Çok değişkenli regresyon analizi tablo 8 de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hematolojik veya Solid Organ Kanseri Olmayan Alt Hasta Grubunun Mortalite Belirteçlerinin Çok Değişkenli Regresyon Analizi

Belirteçler	OR	95% Güven aralığı En düşük	95% Güven aralığı En yüksek	p
Yaş	1.032	0.979	1.098	0.299
ΔOAB	0.85	0.817	0.900	<0.001
ΔPLT	0.98	0.976	0.996	0.004
ΔSerum CRP	1.012	1.002	1.022	0.016

Δ, Sonlanım-Başlangıç değer; CRP, C-reaktif protein; OAB, Ortalama arteriyel basınç; OR; Odds oranı; PLT, Trombosit; p, istatistiksel anlamlılık değeri;

Hastaların aldıkları tedavinin mortalite üzerine etkisi incelendiğinde; Antiagregan tedavi verilen 256 hastanın 19' u kaybedilmiş olup verilemeyen 68 hastada 17 hasta kaybedilmiştir ve anti-agregan verilmesi mortaliteden koruyucu olarak saptanmıştır (p<0.001). Kolsişin alan 243 hastanın 24'ü kaybedilmiştir Kolsişin alamayan 81 hastanın 12'si kaybedilmiştir ve kolsişin kullanımı mortaliteden koruyuculuk açısından anlamlı bulunmuştur (p:0.009). IVIG tedavisi uygulanan 228 hastanın 15'i kaybedildi IVIG almayan 96 hastanın 21'i kaybedilmiş olup IVIG tedavisinin mortaliteyi azalttığı anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Metilprednizolon alan 270 hastanın 24'ü kaybedilmiş olup kortikostreoid almayan veya deksametazon alan 54 hastanın 12 si kaybedilmiştir ve Metilprednizolon verilmesi mortaliteyi önleyici olarak

anlamalı bulunmuştur (p:0.005). Favipravir alan 147 hastada 20 hasta kaybedilmiş olup almayanlara göre karşılaştırıldığında anlamalı fark saptanmamıştır (p:0.061). Tedavinin mortalite üzerine etkileri tablo 9 da özetlenmiştir.

Tablo 9. Tedavinin Mortalite Üzerine Etkisinin Analizi

Tedavi	Uygulanan(n)	Ölen(n)	p
Anti-agregan	256	19	<0.001
Kolsişin	243	24	0.009
IVIG	228	15	<0.001
Metilprednizolon	270	24	0.005
Favipravir	147	20	0.061

IVIG; İntravenöz immunglobulin, n, kişi sayısı; p, istatistiksel anlamlılık değeri;

5.TARTIŞMA

COVID-19, Aralık 2019 da Çin de tanımlandı ve Mart 2020 de pandemi olarak kabul edildi. Ağırlıklı solunum yetmezliği olmak üzere, çoklu organ disfonksiyonu sebebiyle mortalitesi yüksek bu virüs aracılıklı hastalıkta patofizyolojisi üzerine çok çalışma, yorum ve tedavi protokolü için çok değişken seçenekler sunuldu. Hastalığın seyri ve kötüye gidişi ortaya koymak ve etkili tedavi yöntemini ortaya çıkarmak için mortalite belirteçleri üzerine çalışmalar yapıldı. Ancak halihazırda hala net olarak kabul görmüş tedavi protokolü geliştirilemedi. Bu çalışmamızda COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılarak izlenen hastaların retrospektif olarak demografik ve klinik verilerinin mortalite ile ilişkisini incelemek ve mortalite prediktörlerinin belirlenmesini amaçladık.

COVID-19 da mortaliteyi etkileyen birçok demografik ve klinik özellikler olduğu bilinmektedir. İleri yaş ve erkek cinsiyetin mortaliteyi artırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Wang Kun ve arkadaşlarının yaptığı Wuhan merkezli 296 hastayı içeren çalışmada yaş ortalaması; yaşıyanlarda 46.0, ölenlerde 65.6 saptanmış olup ileri yaş mortalite ile ilişkili bulunmuştur. (121) Suleyman ve arkadaşlarının yaptığı 463 hastalık bir çalışmada erkek cinsiyet (OR, 1.8; %95 GA, 1.1-3.1; P = .03) ve ileri yaş (OR, 5.3; %95 GA, 2.9-9.7; P < .001) mortalite ile ilişkili bulunmuştur (122). Bizim çalışmamızda; hastaların 186' sı erkek, 138'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması 62 idi. En genç hasta 19 yaşında en yaşlı hasta 97 yaşında idi. Hastaların yaş ortalaması; yaşıyanlarda 59.6, ölenlerde 69.9 olarak saptandı. 186 erkek hastanın 18', 138 kadın hastanın 18'i kaybedildi. Bizim çalışmamızda da ileri yaşın mortalite ile ilişkisi anlamlı bulundu ancak cinsiyetin mortalite üzerine etkisi saptanmadı. İleri yaşın mortalite ile ilişkisinin ileri yaşta daha çok yandaş hastalık olması ve yaşlılarda immün sistemin zayıf olması ile ilişkisi olabilir. Bizim çalışmamızda erkek cinsiyetin mortaliteyi etkilememesinin sebebi erkek hastaların daha genç yaşta olması veya yandaş hastalıklarının daha az olması ile ilişkili olabilir.

COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon veya non-invaziv mekanik ventilasyon desteğinde olmak, ARDS tablosunda olmak, mortaliteyi artıran bir belirteç olduğu bilinen bir gerçektir. Bizim Çalışmamızda da hastaların invaziv veya non-invaziv mekanik ventilasyon desteğinde olması ya da ARDS tablosunda olması mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. (p<0.05)

COVID-19 hastalarında; DM, HT, kalp yetmezliği, solid organ veya hematolojik kanser, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı gibi yandaş hastalıkların mortaliteyi etkilediği ile ilgili birçok çalışma vardır. Zheng ve arkadaşların 3027 hastayı içeren 13 çalışmayı içeren meta-analiz çalışmasında; HT, DM, kardiyovasküler hastalık ve kronik

akciğer hastalığı gibi altta yatan hastalıkların mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (123) Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HT, DM, KOAH gibi kronik hastalıklarla mortalite ilişkisinin anlamlı olduğu gösterilmiş fakat böbrek yetmezliği, kanserler, kalp yetmezliği ve kronik akciğer hastalığı ile mortalite ile ilişkisi anlamsız bulunmuştur (124). Yavuz ve arkadaşlarının 60 yaşın üzerindeki hastaları içeren çalışmasında yandaş hastalıklardan sadece böbrek yetmezliği olan hastaların mortalite ile ilişkili olduğu ortaya koymuştur. DM, HT, KOAH, SVH, KKY, kronik karaciğer hastalıkları ve kanserler ile mortalite ilişkisi gösterilememiştir (125). Booth ve arkadaşlarının yaptığı 14 ülkeden toplam 76 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde yandaş hastalıklardan HT, DM, aktif kanser ve KBH olan hastalıkların mortalite ile ilişkisi değerlendirilmiş olup aktif kanser (OR: 1.46, %95 GA: 1.04–2.04, I² = %0), mortalite riskinin artmasıyla ilişkilendirildi. DM (OR: 1.99, %95 GA: 0.92–4.29, I² = %43), HT (OR: 1.33, %95 GA: 0.99–1.80, I² = %63) ve KBH (OR: 1.27, 95 % GA: 0.70–2.29, I² = %88) anlamlı bir mortalite artış riski göstermemiştir (126). Bizim çalışmamızda; hastalarımızın yandaş hastalıklarını değerlendirdiğimizde en çok eşlik eden hastalık HT (n:186), ikinci sıklıkta DM yandaş hastalık olarak saptandı (n:124). 82 hastada kalp yetmezliği, 69 hastada KBH, 26 hastada SDBY, 33 hastada solid organ kanseri, 21 hastada hematolojik kanser, 49 hastada kronik akciğer hastalığı, 21 hastada kronik karaciğer hastalığı, 48 hastada bağ doku hastalığı vardı. 27 hastada organ transplantasyonu vardı. İmmün süpresif tedavi alan 71 hasta vardı. Yatan hastaların geniş yelpazede yandaş hastalıklarının olması bu komorbid hastalıkların mortalite ile ilişkilerini belirlemek için ayrı ayrı incelememize katkı sağladı. Kronik hastalıkların mortalite üzerine etkileri incelendiğimizde DM, HT, KBH ve SDBY, solid organ malignitesi, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, organ transplantasyonu varlığı, immunsüpresif tedavi kullanıyor olması mortalite ile ilişkisi gösterilememiştir. (p>0.05) Konjestif kalp yetmezliği, hematolojik malignite, izlemde gelişen akut böbrek yetmezliği olmasının mortaliteyi etkilediği gösterilmiştir (p<0.05). İzlemde akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda mortalite artışının nedeni SARS-CoV-2 ye bağlı aşırı immün yanıtın artışı ve sonrasında gelişen geri dönüşümsüz çoklu organ yetmezliğinin bir sonucu olabilir.

COVID-19 hastalarında yaygın laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yüksek LDH seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin, ferritin, CPR) ve bozulmuş koagülasyon parametreleri yer alır. Yüksek D-dimer seviyeleri ve derin lenfopeni, ferritin yüksekliği, NLR yüksekliği gibi birçok laboratuvar özelliği, kritik hastalık veya ölümle ilişkilendirilmiştir. Tian ve arkadaşlarının yapmış olduğu 4659 hastayı içeren 14 yayınlanmış makalenin sistematik incelemesi ve meta-analizinde yüksek BUN,

kreatinin, , total bilirubin, AST ve ALT seviyeleri, düşük albümin düzeyleri, düşük trombosit sayısı ve yüksek D-dimer seviyeleri mortalite ile ilişkilendirildi. Yine aynı çalışmada yüksek lökosit sayısı ve düşük lenfosit sayısının mortalite ile ilişkisi ortaya konmuştur. (127). Chilimuri ve arkadaşlarının yaptığı 375 hastayı dahil ettikleri New York City merkezli çalışmada; ölenlerde yaşayanlara oranla daha fazla nötrofil artışı kaydedilmiş. (%34'e karşı %19, $p = 0,0077$). Lenfopeni yaşayanlara kıyasla (%76'ya karşı %51, $p < 0.0001$) ölen grupta baskın görülmüş. İlk geliş LDH, CRP, D-dimer ve ferritin seviyeleri, yaşayanlara kıyasla ölen hastalarda daha yüksek saptanmıştı (128). Bizim çalışmamızda da başvuru anındaki; albumin düşüklüğü CTnT yüksekliği CRP yüksekliği NTproBNP yüksekliği Ferritin yüksekliği, D-Dimer yüksekliği INR yüksekliği NLR yüksekliği PLT düşüklüğü MPV yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur ($p < 0.05$). Geliş anındaki LDH değerlerinin yüksekliği bizim çalışmamızda ölenlerde daha yüksekti ancak mortalite belirteci olarak anlamlı saptanmadı ($p > 0.05$). Hastaların çıkış laboratuvar değerleri sonlanım, geliş laboratuvar değerleri başlangıç olarak değerlendirildi ve aradaki fark delta(Δ) değişim değeri olarak belirlendi ve bu farkın mortalite üzerine etkileri incelendi. LDH artışı ve yukarıda bahsedilen diğer mortalite belirteçlerinin Δ değişimleri mortalite ile ilişkili bulundu. Başvuru anına göre yapılan değerlendirmeden farklı olarak D-dimer artışının mortalite ilişkisi anlamlı bulunmadı. Bunun sebebi laboratuvarımızdaki D-dimer kitinin kantitatif ölçümünde maksimum değerinin olması ve üzerindeki değerleri göstermemesinden kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda; hematolojik veya solid organ kanseri olmayan 272 hasta alt grup olarak mortalite belirteçleri açısından incelendi. Sonuçlar tüm hasta gruplarıyla benzer saptandı ancak NTproBNP ve CTnT artışının mortalite ilişkisi bu alt grupta anlamsız saptandı. Alt hasta grubunun mortalite belirteçleri çok değişkenli regresyon analizi olarak %95 güven aralığında en düşük ve en yüksek değerler incelendi ve Odds oranı (OR) hesaplandı. Çok değişkenli analizde; OAB düşüşü, CRP artışı, trombosit azalması mortalite prediktörü olarak anlamlı saptandı (sırasıyla OR:0.85, OR:1.012, OR:0.98; $p < 0.05$).

COVID-19 un oluşturduğu inflamasyon hem kanda hem akciğer dokusunda proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin artmış olduğu ve mortalite için risk oluşturduğu bilinen gerçektir. COVID-19 hastalarında sadece Th1 değil, Th2 cevabında olduğu gösterilmiştir. Yaygın sitokin trafiği içerisinde, koagülasyon kaskadının tetiklenmesi ve tabloya eşlik eden artmış doku faktörü varlığı ve fibrinoliz inhibisyonu ile mikrovasküler trombüs oluşumunun eklenmesinin, daha fazla doku hipoksisi ve harabiyeti ile kliniği daha da ağırlaştırdığı gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda ARDS ve çoklu organ yetmezliği gibi

mortalitesi yüksek klinik tablolar oluşmaktadır (3). Bu sebeple COVID-19 tedavisinde aşırı immün yanıtın verebileceği harabiyeti ortadan kaldırmak için metilprednizon ve IVIG gibi immunmodölatör tedavilere ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Edalatifard ve arkadaşların yaptığı çalışmada 68 hastaya çift kör randomizasyon (her grupta 34 hasta) uygulandı. Yaşayan hastaların oranı, metilprednizolon alan grupta, standart tedavi uygulananlara göre daha yüksekti (%94.1'e karşı % 57.1) ve ölüm oranı metilprednizolon grubunda önemli ölçüde daha düşüktü ($p<0,001$). (129) Ro ve arkadaşlarının yaptığı 156 hastayı içeren çalışmada 1mg/kg/gün den steroid tedavisi veya deksametazon alan 156 hastadan 17'sine pulse metilprednizolon tedavisi uygulanmış. Pulse steroid alanlarda mortalitenin daha az olduğu saptanmıştır. (130). Ko ve arkadaşlarının yoğun bakıma yatan 262 hastadan oluşan çalışmada, standart tedavi, metilprednizolon ve deksametazon gruplarındaki tüm nedenlere bağlı ölümler 50 günde sırasıyla %41.3, %16.4 ve %26.5 idi ($P < 0.01$). Mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda, metilprednizolon grubunda ölüm oranı deksametazon grubuna göre %42 daha düşüktü (HR: 0.48, %95 GA: 0.235-0.956, $P = 0.0385$) (131). Bizim çalışmamızda da; Metilprednizolon alan 270 hastanın 24'ü kaybedilmiş olup kortikostereoid almayan veya deksametazon alan 54 hastanın 12 si kaybedilmiştir ve Metilprednizolon tedavisi mortaliteyi önlemede anlamlı bulunmuştur ($p:0.005$).

Xiang ve arkadaşlarının yaptığı 7 çalışmayı içeren 825 hastanın dahil olduğu bir meta-analizde hastalar, klinik olarak hafif, şiddetli ve kritik hastalar olarak 3'e ayrılmış. IVIG ile tedavi edilen kritik hastaların mortalitesinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu göstermiştir (132). Bizim çalışmamızda da IVIG tedavisi uygulanan 228 hastanın 15'i kaybedildi IVIG almayan 96 hastanın 21'i kaybedilmiş olup IVIG tedavisinin mortaliteyi azalttığı anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Çalışmamızda uygulanan diğer tedavilerden; Antiagregan tedavi verilen 256 hastanın 19' u kaybedilmiş olup verilemeyen 68 hastada 17 hasta kaybedilmiştir ve anti-agregan verilmesi mortaliteden koruyucu olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Kolsişin alan 243 hastanın 24'ü kaybedilmiştir Kolsişin almayan 81 hastanın 12'si kaybedilmiştir ve kolsişin kullanımı mortaliteden koruyuculuk açısından anlamlı bulunmuştur ($p:0.009$). Favipravir alan 147 hastada 20 hasta kaybedilmiş olup almayanlara göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0.061$). Antiagregan, kolsişin ve favipravir tedavi alan hastaların mortaliteye etkisi açısından diğer çalışmalardaki sonuçlarla bizim çalışmamız uyumludur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Hasta dosyasında yeterli bilgileri bulunmayan sigara içme, obezite gibi faktörler değerlendirilemiştir. Hastalarda verdiğimiz tedaviler için kontrol grubumuzun olmaması tedavi etkinliğini net olarak ortaya koyamamıştır. Tedavi etkinlik kıyaslaması açısından ek çalışmalara ihtiyaç vardır.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda hastanede yatarak tedavi gören HRCT tutulumu olan veya ciddi ve kritik hastalığı olan yüksek mortalite riskli hastaların demografik ve klinik verilerini analiz ettik. Bu demografik ve klinik verilerin mortalite ile ilişkisini inceledik ve İleri yaştan mortalite ile ilişkisini ortaya koyduk. Yandaş hastalıklardan kalp yetmezliği, hematolojik kanser varlığı ve izlemde gelişen akut böbrek yetmezliğinin mortaliteyi artırıcı etkisini ortaya koyduk. Hastaların SOFA skorunun ve OAB nin mortalite üzerine rolünü ortaya koyduk.

Çalışmamızda başvuru anındaki labaratuvar parametrelerinden; albumin düşüklüğü CTnT yüksekliği CRP yüksekliği NTproBNP yüksekliği, Ferritin yüksekliği, D-Dimer yüksekliği INR yüksekliği NLR yüksekliği PLT düşüklüğü MPV yüksekliği mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdik. Bu değerlerin sonlanım-başlangıç farkı üzerine yaptığımız analizde de OAB, trombosit ve lenfosit düşüşü ile LDH, CTnT, NTproBNP, CRP, Ferritin, INR, MPV değerlerindeki artışının mortalite ile ilişkisini gösterdik.

Çalışmamızda verilen tedavilerden IVIG, metilprednizolon, antiagregan ve kolsişin tedavilerinin mortaliteyi önleyici etkilerini ortaya koyduk.

7.KAYNAKÇA

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [cited 2022 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. bozkurt devrim, editor. KLİNİK PRATİKTE İVİG TEDAVİSİ [Internet]. palmiye. İzmir: Palmiye yayınevi; 2021 [cited 2022 Jun 10]. 65–66 p. Available from: <https://palmeyayinevi.com/klInlk-pratlkte-ivig-tedavIsI>
4. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1967 [cited 2022 Apr 17];57(4):933–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5231356/>
5. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. Viruses [Internet]. 2019;11(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30646569>
6. Jafary F, Jafari S, Ganjalikhany MR. In silico investigation of critical binding pattern in SARS-CoV-2 spike protein with angiotensin-converting enzyme 2. Sci Rep [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Apr 17];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33767306/>
7. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. Adv Exp Med Biol [Internet]. 2006 [cited 2022 Apr 17];581:163–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17037525/>
8. Perlman S. Pathogenesis of coronavirus-induced infections. Review of pathological and immunological aspects. Adv Exp Med Biol. 1998;440:503–13.
9. Mandala VS, McKay MJ, Shcherbakov AA, Dregni AJ, Kolocouris A, Hong M. Structure

- and drug binding of the SARS-CoV-2 envelope protein transmembrane domain in lipid bilayers. *Nat Struct Mol Biol* 2020 2712 [Internet]. 2020 Nov 11 [cited 2022 Apr 17];27(12):1202–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41594-020-00536-8>
10. Luytjes W, Bredenbeek PJ, Noten AF, Horzinek MC, Spaan WJ. Sequence of mouse hepatitis virus A59 mRNA 2: indications for RNA recombination between coronaviruses and influenza C virus. *Virology*. 1988 Oct;166(2):415–22.
 11. Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yue KY. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 17];28(2):465. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033234/>
 12. Yeager CL, Ashmun RA, Williams RK, Cardellichio CB, Shapiro LH, Look AT, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature* [Internet]. 1992 [cited 2022 Apr 17];357(6377):420–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1350662/>
 13. Hofmann H, Pyrc K, Van Der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005 May 31 [cited 2022 Apr 17];102(22):7988–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897467/>
 14. Vlasak R, Luytjes W, Spaan W, Palese P. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1988 [cited 2022 Apr 17];85(12):4526–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3380803/>
 15. McIntosh K, Kwa Chao R, Krause HE, Wasil R, Mocega HE, Mufson MA. Coronavirus infection in acute lower respiratory tract disease of infants. *J Infect Dis* [Internet]. 1974 [cited 2022 Apr 17];130(5):502–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4371278/>
 16. McIntosh K, Kapikian AZ, Turner HC, Hartley JW, Parrott RH, Chanock RM. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children. *Am J*

- Epidemiol [Internet]. 1970 [cited 2022 Apr 17];91(6):585–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4315625/>
17. Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. J Infect Dis [Internet]. 2005 Feb 15 [cited 2022 Apr 17];191(4):492–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15655770/>
 18. Fouchier RAM, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, De Jong JC, Simon JH, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2004 Apr 20 [cited 2022 Apr 17];101(16):6212–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15073334/>
 19. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Apr 17];5(4):536–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32123347/>
 20. Technical guidance [Internet]. [cited 2022 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>
 21. Bilgiler G, Tani VE, Danışma B, Çalışması K. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU).
 22. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited 2022 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
 23. Medline ® Abstracts for References 75-78 of “COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention” - UpToDate [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention/abstract/75-78>
 24. To KKW, Sridhar S, Chiu KHY, Hung DLL, Li X, Hung IFN, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. Emerg Microbes Infect [Internet]. 2021 [cited 2022 May 18];10(1):507. Available from: [/pmc/articles/PMC8006950/](https://pmc/articles/PMC8006950/)

25. Huang S, Li J, Dai C, Tie Z, Xu J, Xiong X, et al. Incubation period of coronavirus disease 2019: new implications for intervention and control. <https://doi.org/101080/0960312320211905781> [Internet]. 2021 [cited 2022 May 18]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09603123.2021.1905781>
26. Zhang hao, Kang Z, gong haiyi, Xu D, Wang J, li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut* [Internet]. 2020;69:1010–8. Available from: <https://www>.
27. Ghinai I, Woods S, Ritger KA, McPherson TD, Black SR, Sparrow L, et al. Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings - Chicago, Illinois, February-March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2022 May 18];69(15):446–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298246/>
28. COVID-19: Clinical features - UpToDate [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid+comorbid&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2249070035
29. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2022 May 18];323(13):1239–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>
30. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2022 Apr [cited 2022 May 18];399(10334):1469–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35219376/>
31. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* [Internet]. 2020 May 12 [cited 2022 May 18];323(18):1775–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203977/>
32. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with

- coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 May 22 [cited 2022 May 18];369. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444366/>
33. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 2020 May 26 [cited 2022 May 18];323(20):2052–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320003/>
 34. Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M, McNally R, Romano M, Leone M, et al. Mortality in patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur J Cancer*. 2020 Nov 1;139:43–50.
 35. Pennington AF, Kompaniyets L, Summers AD, Danielson ML, Goodman AB, Chevinsky JR, et al. Risk of Clinical Severity by Age and Race/Ethnicity among Adults Hospitalized for COVID-19 - United States, March-September 2020. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Feb 1;8(2).
 36. COVID Behaviors Dashboard - Johns Hopkins Center for Communication Programs [Internet]. [cited 2022 May 23]. Available from: https://ccp.jhu.edu/kap-covid/?gclid=CjwKCAjw4ayUBhA4EiwATWyBrqcFaFnqRLHU3s-5hj2yH2hGILHOX0QWWRA3hprNezbLrGUOeUUP7xoCrIQQAvD_BwE
 37. Zhang N, Xu X, Zhou LY, Chen G, Li Y, Yin H, et al. Clinical characteristics and chest CT imaging features of critically ill COVID-19 patients. *Eur Radiol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 May 23];30(11):6151. Available from: [/pmc/articles/PMC7260469/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800000/)
 38. Medline® Abstracts for References 24-29 of “COVID-19: Clinical features” - UpToDate [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features/abstract/24-29>
 39. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 May 18];395(10223):497–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
 40. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138

- Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2022 May 18];323(11):1061–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031570/>
41. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2022 May 24];382(18):1708–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>
 42. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet (London, England) [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 May 18];395(10223):507–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/>
 43. Arosio P, Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. Biochim Biophys Acta [Internet]. 2010 Aug;1800(8):783–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20176086>
 44. Hintze KJ, Theil EC. DNA and mRNA elements with complementary responses to hemin, antioxidant inducers, and iron control ferritin-L expression. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2005 Oct 18;102(42):15048–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217041>
 45. Wafa A, Hicham H, Naoufal R, Hajar K, Rachid R, Souad B, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: a study of 20 Moroccan adult patients. Clin Rheumatol [Internet]. 2022 Feb 18; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35179662>
 46. Bellmann-Weiler R, Lanser L, Barket R, Rangger L, Schapfl A, Schaber M, et al. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. J Clin Med [Internet]. 2020 Jul 29;9(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32751400>
 47. Annous Y, Manning S, Khoujah D. Ferritin, fever, and frequent visits: Hyperferritinemic syndromes in the emergency department. Am J Emerg Med [Internet]. 2021;48:249–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34000525>

48. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* [Internet]. 2020;127:104370. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32344321>
49. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* [Internet]. 2004 Nov 19;279(47):48487–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15337754>
50. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* [Internet]. 2001 Aug;38(2–3):189–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11532280>
51. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(16):2174–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445579>
52. Medved L, Weisel JW, Fibrinogen and Factor XIII Subcommittee of Scientific Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2009 Feb;7(2):355–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036059>
53. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood* [Internet]. 2015 Feb 26;125(9):1387–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25519751>
54. Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: Biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM - Mon J Assoc Physicians*. 2003 Oct 1;96(10):711–29.
55. Short SAP, Gupta S, Brenner SK, Hayek SS, Srivastava A, Shaefi S, et al. d-dimer and Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* [Internet]. 2021;49(5):e500–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33591017>
56. Mehanic S, Baljic R. The Importance of Serum Procalcitonin in Diagnosis and Treatment of Serious Bacterial Infections and Sepsis. *Mater Sociomed* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 25];25(4):277. Available from: [/pmc/articles/PMC3914751/](http://pmc/articles/PMC3914751/)

57. C-reaktif protein (CRP).
58. Kumar P, Nagarajan A, Uchil PD. Analysis of Cell Viability by the Lactate Dehydrogenase Assay. Cold Spring Harb Protoc [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 May 31];2018(6):465–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29858337/>
59. Wu MY, Yao L, Wang Y, Zhu XY, Wang XF, Tang PJ, et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. Respir Res [Internet]. 2020 Jul 6 [cited 2022 May 31];21(1):1–6. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12931-020-01427-8>
60. Kaplan MM. Alanine aminotransferase levels: what's normal? Ann Intern Med [Internet]. 2002 Jul 2;137(1):49–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093245>
61. Panteghini M. Aspartate aminotransferase isoenzymes. Clin Biochem. 1990 Aug 1;23(4):311–9.
62. Abolfathi M, Mohd-Yusof BN, Hanipah ZN, Mohd Redzwan S, Yusof LM, Khosroshahi MZ. The effects of carnitine supplementation on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Complement Ther Med. 2020 Jan 1;48:102273.
63. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. J Hepatol [Internet]. 2020 Sep;73(3):566–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32298767>
64. Olry A, Meunier L, Délire B, Larrey D, Horsmans Y, Le Louët H. Drug-Induced Liver Injury and COVID-19 Infection: The Rules Remain the Same. Drug Saf 2020 437 [Internet]. 2020 Jun 8 [cited 2022 May 31];43(7):615–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-020-00954-z>
65. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. Diagn Interv Imaging [Internet]. 2020;101(5):323–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32278585>
66. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, Arendrup H, Rehfeld JF, Kastrup J, et al.

- Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. Wiley Online Libr [Internet]. 2003 [cited 2022 May 24];17(9):1105–7. Available from: https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fj.02-0796fje?casa_token=HSs2alcUtXwAAAAA:fd5zB92VKF2DFygpfeZFkD1LbtYc8ybdFNI-BHZ0_g-bmvv_qkxwHZsCmkUTA4P8UIr-U60BYIemJxU
67. Filatov VL, Katrukha AG, Bulargina T V, Gusev NB. Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochemistry (Mosc)* [Internet]. 1999 Sep;64(9):969–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10521712>
68. Qin J-J, Cheng X, Zhou F, Lei F, Akolkar G, Cai J, et al. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2020;76(4):1104–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673499>
69. Iaccarino L, Pegoraro E, Bello L, Bettio S, Borella E, Nalotto L, et al. Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation. *Autoimmun Highlights* [Internet]. 2014 Nov 27 [cited 2022 Jun 1];5(3):87–94. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1007/s13317-014-0063-1>
70. Orsucci D, Trezzi M, Anichini R, Blanc P, Barontini L, Biagini C, et al. Increased Creatine Kinase May Predict A Worse COVID-19 Outcome. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Apr 16;10(8). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33923719>
71. De Giorgio MR, Di Noia S, Morciano C, Conte D. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol myopathies cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol* [Internet]. 2020 Dec;39(4):307–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33458586>
72. Carrick JB, Begg AP. Peripheral blood leukocytes. *Vet Clin North Am Equine Pract* [Internet]. 2008 Aug;24(2):239–59, v. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18652954>
73. George TI. Malignant or benign leukocytosis. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2012;2012:475–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233622>
74. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and

inflammation. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2013; Available from:
www.nature.com/reviews/immunol

75. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2014;9:181–218. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050624>
76. Arcanjo A, Logullo J, Menezes CCB, de Souza Carvalho Giangiarulo TC, dos Reis MC, de Castro GMM, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19). *Sci Reports* 2020 101 [Internet]. 2020 Nov 12 [cited 2022 Jun 1];10(1):1–11. Available from:
<https://www.nature.com/articles/s41598-020-76781-0>
77. Asker Hastanesi S, Kısım Şefliği L, Asker Hastanesi A, Asker Hastanesi Ş, Tıbbi Biyokimya Başkanlığı GA, Halk Sağlığı Başkanlığı GA, et al. Aydın ve ark.
78. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* [Internet]. 2020 May 24 [cited 2022 Jun 1];8(1):1–10. Available from:
<https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-020-00453-4>
79. Fei M, Tong F, Tao X, Wang J. [Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in the classification diagnosis of coronavirus disease 2019]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* [Internet]. 2020 May;32(5):554–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32576346>
80. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* [Internet]. 2012 Jan 26 [cited 2022 Jun 1];5(1):1–6. Available from:
<https://intarchmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1755-7682-5-2>
81. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Jul 1;81(1):e6–12.
82. Alkhatip AAAMM, Kamel MG, Hamza MK, Farag EM, Yassin HM, Elayashy M, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet].

- 2021;21(5):505–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33840351>
83. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int* [Internet]. 2020;40(9):2095–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32239796>
84. Hartwig J, Italiano J. The birth of the platelet. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2003 Jul;1(7):1580–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12871294>
85. Hartwig JH. The Platelet: Form and Function. *Semin Hematol*. 2006 Jan 1;43(SUPPL. 1):S94–100.
86. Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(8):2071–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32344467>
87. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* [Internet]. 2020;296(2):E72–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32216717>
88. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(4):425–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105637>
89. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2020;214(5):1072–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125873>
90. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol* [Internet]. 2020 Nov;30(11):6129–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32474632>
91. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, Watte G, Barros MC, Mohammed T-L, et al.

- Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* [Internet]. 2020 Dec;30(12):6485–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32594211>
92. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2020 Jun;17(6):701–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283052>
 93. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* [Internet]. 2020;296(2):E41–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32049601>
 94. Alene M, Yismaw L, Assemie MA, Ketema DB, Gietaneh W, Birhan TY. Serial interval and incubation period of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 Mar 11;21(1):257. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33706702>
 95. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020 Jun 1;15(6 June).
 96. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 25;324(8):782–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32648899>
 97. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance, 20 March 2020 [Internet]. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331506>
 98. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 2020 Jun 9;323(22):2249–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32374370>
 99. To KK-W, Sridhar S, Chiu KH-Y, Hung DL-L, Li X, Hung IF-N, et al. Lessons learned 1 year

- after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2021 Dec;10(1):507–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33666147>
100. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Dec;9(1):747–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32196430>
 101. COVID-19: Respiratory care of the nonintubated hypoxemic adult (supplemental oxygen, noninvasive ventilation, and intubation) - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jun 2]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-respiratory-care-of-the-nonintubated-hypoxemic-adult-supplemental-oxygen-noninvasive-ventilation-and-intubation?sectionName=Oxygenation targets&search=covid TEDAVi&topicRef=127429&anchor=H301509741&source=see_link#H301509741](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-respiratory-care-of-the-nonintubated-hypoxemic-adult-supplemental-oxygen-noninvasive-ventilation-and-intubation?sectionName=Oxygenation%20targets&search=covid%20TDAVi&topicRef=127429&anchor=H301509741&source=see_link#H301509741)
 102. Key Points | Clinical Care Considerations | CDC [Internet]. [cited 2022 Jun 2]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/clinical-considerations-index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-guidance-management-patients.html
 103. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(18):1757–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32329974>
 104. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Internet]. *StatPearls*. 2022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
 105. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Crit Care Med* [Internet]. 2021;49(4):598–622. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33591008>
 106. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* [Internet]. 2020;30(3):269–71. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>

107. Zhang R, Mylonakis E. In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon β -1a differed from standard care for in-hospital mortality. *Ann Intern Med* [Internet]. 2021;174(2):JC17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33524282>
108. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jun 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults?search=Molnupiravir&source=search_result&selectedTitle=2~13&usage_type=default&display_rank=1#H2090275768
109. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020;18(9):2118–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32543119>
110. COVID-19 anticoagulation - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jun 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F128045&topicKey=HEME%2F127926&search=covid antikoagulan tedavi&rank=1~150&source=see_link
111. Pasin L, Cavalli G, Navalesi P, Sella N, Landoni G, Yavorovskiy AG, et al. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2021;86:34–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33581979>
112. Ruiz-Antorán B, Sancho-López A, Torres F, Moreno-Torres V, de Pablo-López I, García-López P, et al. Combination of Tocilizumab and Steroids to Improve Mortality in Patients with Severe COVID-19 Infection: A Spanish, Multicenter, Cohort Study. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2021 Mar;10(1):347–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33280066>
113. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 25;384(8):693–704. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>

114. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA* [Internet]. 2021;325(9):855–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33523115>
115. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021;9(12):1407–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34480861>
116. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 Mar;139(3S):S1–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28041678>
117. Hagiwara J, Yamada M, Motoda N, Yokota H. Intravenous Immunoglobulin Attenuates Cecum Ligation and Puncture-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting Apoptosis of Alveolar Epithelial Cells. *J Nippon Med Sch* [Internet]. 2020 Jul 13;87(3):129–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31902854>
118. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2020;53:38–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32360420>
119. Suzuki Y, Tanino Y, Nikaido T, Minemura H, Umeda T, Rikimaru M, et al. Severe Coronavirus Disease 2019 That Recovered from Respiratory Failure by Treatment That Included High-dose Intravenous Immunoglobulin. *Intern Med* [Internet]. 2021 Feb 1;60(3):457–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33328409>
120. Carannante N, Fiorentino G, Corcione A, Di Sarno R, Spatarella M, Maturo N, et al. Administration of Immunoglobulins in SARS-CoV-2-Positive Patient Is Associated With Fast Clinical and Radiological Healing: Case Report. *Front Med*. 2020 Jul 16;7:388.
121. Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, et al. Clinical and Laboratory Predictors of In-hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease-2019: A Cohort Study in

- Wuhan, China. Clin Infect Dis [Internet]. 2020;71(16):2079–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32361723>
122. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. JAMA Netw open [Internet]. 2020;3(6):e2012270. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32543702>
 123. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect [Internet]. 2020;81(2):e16–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32335169>
 124. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2020 Jul;146(1):89–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32407836>
 125. Genc Yavuz B, Colak S, Guven R, Altundag İ, Seyhan AU, Gunay Inanc R. Clinical Features of the 60 Years and Older Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus: Can We Predict Mortality Earlier? Gerontology [Internet]. 2021;67(4):433–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33784699>
 126. Booth A, Reed AB, Ponzio S, Yassaee A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2021;16(3):e0247461. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33661992>
 127. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol [Internet]. 2020;92(10):1875–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32441789>
 128. Chilimuri S, Sun H, Alemam A, Mantri N, Shehi E, Tejada J, et al. Predictors of Mortality in Adults Admitted with COVID-19: Retrospective Cohort Study from New York City. West J Emerg Med [Internet]. 2020 Jul 8;21(4):779–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32726241>
 129. Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al.

- Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;56(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32943404>
130. Ro S, Nishimura N, Imai R, Tomishima Y, So C, Murakami M, et al. Identification of patients with COVID-19 who are optimal for methylprednisolone pulse therapy. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2021 Jan 15;16(1):781. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34322232>
131. Ko JJ, Wu C, Mehta N, Wald-Dickler N, Yang W, Qiao R. A Comparison of Methylprednisolone and Dexamethasone in Intensive Care Patients With COVID-19. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2021 Jun;36(6):673–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33632000>
132. Xiang H rong, Cheng X, Li Y, Luo W wen, Zhang Q zhi, Peng W xing. Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jun 2];96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34162133/>

8.EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!! Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne? “Ege Üniversitesi Hastanesinde Başhekimlik Covid Gastroenteroloji ve Başhekimlik Covid Göğüs Hastalıkları Ünitesinde Covid-19 Tanısı ile İzlenen Hastaların Retrospektif Değerlendirmesi”
Bu çalışmanın amacı ne? COVID-19 enfeksiyonu ciddi komplikasyonlara sebep olabilen dünyada pandemi olarak ilan edilen ve hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur. Ölüm riski yüksek olan bu hastalıkla ilgili çalışmalar ve hastalık sağ kalımının tahmin edilmesi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Bu çalışmada hastaların dosyalarına geriye dönük olarak bakılacak ve hastalığın seyrinde rutin olarak bakılan laboratuvar sonuçlarına yönelik hastalık seyri ile ilgili çıkarımlarda bulunulacaktır. Hastaların geriye dönük olarak dosyalarına bakılacağı için ek işlem (kan alımı vb. tetkikler) ve veya ilaç uygulaması yapılmayacaktır. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen bilgi ve veriler ışığında, bu hastalıktan etkilenen yeni hastalar açısından faydalı çalışmalar yapılabilecektir.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır? Ege Üniversitesi Hastanesinde Başhekimlik Covid Gastroenteroloji ve Başhekimlik Covid Göğüs Hastalıkları Ünitesinde Covid-19 tanısı ile izlenen hastalar çalışma hakkında bilgi verilecek ve okumakta olduğunuz bu form okutulup çalışmaya katılmak isteyenlerin hasta dosyaları incelenecektir. Hastaların yaş, cinsiyet, mevcut olan hastalıkları ve laboratuvar verilerine bakılıp kaydedilecektir. Hastaların geriye dönük olarak dosyalarına bakılacağı için ek işlem (kan alımı vb. tetkikler) ve veya ilaç uygulaması yapılmayacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir? Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için tedavi grupları yoktur.
Ne kadar zamanınızı alacak? Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için katılım süresi gibi bir sınırlandırma/katılım koşulu yoktur.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır? Araştırma için 400 elektronik hasta dosyası taranacaktır.
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için sizden herhangi bir materyal alınmayacaktır.

Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Araştırma ile ilgili olarak sorumluluğunuz yoktur.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak? Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilecektir.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Yazılı onamınızı geri çekmeniz durumunda çalışma dışı kalabilirsiniz.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Yazılı onamınızı geri çekmeniz durumunda çalışma dışı kalabilirsiniz.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Çalışmamız geriye dönük dosya taraması olduğu için şahsınıza zararı veya yaptırımını yoktur. Fakat bu çalışmanın sonucunda elde edilen bilgi ve veriler ışığında, bu hastalıktan etkilenen yeni hastalar açısından faydalı sonuçlar doğuracağını düşündüğümüz çalışmaya katkınız olmayacaktır.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde olacağı için herhangi bir tedavi uygulama durumu veya tedavi seçimi yoktur.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Çalışma geriye dönük olarak dosya taraması olduğu için herhangi bir gider olmayacaktır. Tarafınıza ödeme de yapılmayacaktır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri 1- Adı, soyadı: Doç. Dr. Devrim Bozkurt 2- Ulaşılabilir telefon numarası: 3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Çalışmaya Katılma Onayı: Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer

edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFONU		
TARİH		

OLGU RAPOR FORMU

Olgu Rapor No		Tarih	
Yaş		Cinsiyet	

Geliş şikayeti (birden fazla olabilir)	
Bilinç değişikliği	
Nefes darlığı	
Çarpıntı	
Genel durum bozukluğu	
Ateş	
Göğüs ağrısı	
Karın ağrısı	
İshal	
Diğer	

Özgeçmiş	
Koroner arter hastalığı	
Hipertansiyon	
Diyabet	
Kronik böbrek yetmezliği	
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	
Bağ doku hastalığı	
Diğer	

Laboratuvar sonuçları	
üre	
Creatinin	
Ast/alt	
hemoglobin	
nötrofil	
lenfosit	
Mean platelet volume	
Nötrofil/lenfosit oranı	
d-dimer	
C reaktif protein	
Ntprobnp	
Troponin	
Ldh	
fibrinojen	
Bilürubin	



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-99166796-050.06.04-424585
Konu : Onay Kararı 21-11.1T/27

Doç Dr. Devrim BOZKURT
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız " Ege Üniversitesi Hastanesinde Başhekimlik Covid Gastroenteroloji ve Başhekimlik Covid Göğüs Hastalıkları Ünitesinde Covid-19 Tanısı ile İzlenen Hastaların Retrospektif Değerlendirmesi" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz onay kararı ekte sunulmaktadır.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek kurum iznini gösterir belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin (daha öncesinde sunulmamış ise) Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve sonuç raporunun kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar, tarih ve sayısı bildirilerek Etik Kurul Bilgilendirme formu ile yapılması gerekmektedir.

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "**yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir**" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile **ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile** <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Güzide AKSU
Kurul Başkanı

Ek:İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir örneği elden gönderilecektir)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS41F94AJ3

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/ege-universitesi-ebys>



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Asistan Bürosu

Sayı : E-71437136-302.14.06-743282
Konu : Dr. Mehmet ÖZ

DAĞITIM YERLERİNE

İlgi : 15.06.2022 tarihli ve 733360 sayılı yazı.

Anabilim Dalınızda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak görev yapmakta olan Dr. Mehmet ÖZ'ün "Ege Üniversitesi Hastanesinde Başhekimlik Covid Gastroenteroloji ve Başhekimlik Covid Göğüs Hastalıkları Ünitesinde Covid-19 tanısı ile İzlenen Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi" konulu tezi, Tez Çalışması Benzerlik Tespit Yazılım Programı'nda incelenmiş olup tez savunma sınavına girmesi, Dekanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Cemil GÜRGÜN
Dekan V.

Ek:Tez

Dağıtım:
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Sayın Devrim BOZKURT

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.