



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOğLU ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİğİ

COVID-19 PNÖMONİSİ OLAN HASTALARDA ÖLÇÜLMÜŞ
INTEGRATED PULMONARY INDEX (IPI) DEğERLERİNİN
HASTANEYE YATIŞ VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Emine Munise BAYSAL

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

COVID-19 PNÖMONİSİ OLAN HASTALARDA ÖLÇÜLMÜŞ
INTEGRATED PULMONARY INDEX (IPI) DEĞERLERİNİN
HASTANEYE YATIŞ VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emine Munise BAYSAL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Asım Kalkan
Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Sevilay Ünver

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren sayın hocam Doç. Dr. Asım Kalkan'a, kendilerinden hekimliği öğrendiğim kıymetli uzmanlarım ve kıdemlilerim, tüm asistan arkadaşlarım ve her zaman yanımda olan aileme teşekkürü borç bilirim...

Dr. Emine Munise BAYSAL

İSTANBUL 2022



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada COVID-19 pnömonisi tanısı alan hastalarda Integrated Pulmonary Index (IPI) düzeylerinin hastaneye yatış ve mortaliteyi öngörmeye faydası olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Bu araştırma prospektif gözlemsel tipte bir çalışma olup, Ocak-Şubat 2022 tarihleri arasında İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Acil Tıp Kliniğine başvuran, 18 yaş ve üstü, COVID-19 pnömonisi tanısı alan ve IPI değerleri ölçülmüş hastalar çalışma evrenini oluşturmaktadır.

Bulgular: Çalışmaya 200 hasta dahil edildi. Olguların %53'ü erkekti ve yaş ortalaması $68,25 \pm 16,01$ yıldır. Hastaların %11,5'i taburcu oldu, %65'i servise, %23,5'i YBÜ'ye yatırıldı. Olguların %2,5'inin üçüncü günde, %29,5'inin 28. günde, %37,5'inin ise genel takipler sonunda ex olduğu belirlendi. Taburcu olanlarla karşılaştırıldığında, servise yatırılanların yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ($p = 0,002$), SatO₂ ve IPI değeri anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0,001$). Taburcu olan ve servise yatırılanlarla karşılaştırıldığında, YBÜ'ye yatırılanların SatO₂, GKS, EtCO₂ ve IPI değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0,001$). Yirmi sekizinci günde sağ kalan olgularla karşılaştırıldığında, ex olanlar arasında KBY, Alzheimer ve malignite sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p < 0,05$). Yirmi sekiz gün sonunda sağ kalanlarla karşılaştırıldığında, ex olanların yaşı ve nabızı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla, SatO₂, GKS, EtCO₂ ve IPI değeri anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0,05$). IPI değerinin < 5 kesim noktasında YBÜ'ye yatışı (%76,6 sensitivite ve %88,9 spesifite) ve 28 günlük mortaliteyi (%44,1 sensitivite ve %80,9 spesifite) öngörebildiği saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızın bulgularına dayanarak COVID-19 pnömonisi olgularında geliş anında bakılan IPI değerinin hastaneye yatışı, klinik sonlanımı ve mortaliteyi öngörmeye faydalı bir belirteç olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 Pnömonisi, Integrated Pulmoner Index, Mortalite

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to evaluate the relationship between Integrated Pulmonary Index (IPI) levels and hospitalization and mortality in patients diagnosed with COVID-19 pneumonia.

Methods: This research is a prospective observational study and was carried out between January and February 2022 in Istanbul Prof Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital Emergency Medicine Clinic. Patients with a diagnosis of COVID-19 pneumonia over the age of 18, who applied to the Emergency Medicine Clinic, whose IPI values were measured, constitute the study population.

Results: 200 patients were included in the study. 53% of the cases were male and the mean age was 68.25 ± 16.01 years. 11.5% of the patients were discharged, 65% were admitted to the clinics and 23.5% to the ICU. It was determined that 2.5% of the cases died on the third day, 29.5% on the 28th day, and 37.5% at the end of the general follow-up. Compared to those who were discharged, those who were admitted to the service were statistically significantly older ($p = 0.002$) and had a significantly lower SatO₂ and IPI ($p < 0.001$). Compared to those who were discharged and hospitalized in clinics, the SatO₂, GCS, EtCO₂ and IPI values of those admitted to the ICU were statistically significantly lower ($p < 0.001$). The frequency of CRF, Alzheimer's disease and malignancy was statistically significantly higher among the patients who survived on the 28th day ($p < 0.05$). Compared to those who survived after 28 days, the age and heart rate of those who died were statistically significantly higher, and SatO₂, GCS, EtCO₂ and IPI values were significantly lower ($p < 0.05$). It was determined that IPI value at < 5 cutoff points could predict ICU admission (76.6% sensitivity and 88.9% specificity) and 28-day mortality (44.1% sensitivity and 80.9% specificity).

Conclusion: In conclusion, based on the findings of our study, it can be said that the IPI value measured at the time of admission in cases of COVID-19 pneumonia is a useful marker in predicting hospitalization, clinical outcome and mortality.

Keywords: COVID-19, Integrated Pulmonary Index, Mortality

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLOLAR	vi
ŞEKİLLER.....	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19 PANDEMİSİ	3
2.2. YENİ TİP KORONAVİRÜS (COVID-19) ENFEKSİYONU.....	4
2.2.1. Koronavirüs Virolojisi	5
2.2.2. COVID-19'un Patogenezi	7
2.2.3. COVID-19'un Bulaşı	8
2.2.4. COVID-19'un Organlar Üzerine Etkisi.....	9
2.2.4.1. COVID-19 ve kardiyovasküler sistem	9
2.2.4.2. COVID-19 ve merkezi sinir sistemi	10
2.2.4.3. COVID-19 ve gastrointestinal sistem.....	10
2.2.4.4. COVID-19 ve böbrekler	10
2.2.5. COVID-19 ve Antikor Testi	11
2.2.6. Serolojik testler	12
2.2.7. COVID-19 Aşıları.....	14
2.3. INTEGRATED PULMONARY INDEX (IPI)	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. ARAŞTIRMA TİPİ, YERİ, ZAMANI.....	17
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	17
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI	18
3.4. ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ	19
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
4. BULGULAR	20
4.1. OLGULARIN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ	20
4.2. KLİNİK SONLANIM İLE İLGİLİ SONUÇLAR	22

4.3. 28 GÜNLÜK MORTALİTE İLE İLGİLİ SONUÇLAR	28
4.4. GENEL SAĞKALIM İLE İLGİLİ SONUÇLAR	32
5. TARTIŞMA	37
6. KAYNAKLAR.....	46



TABLULAR

Tablo 1. IPI değeri ve hasta durumunun yorumlanması (98).....	18
Tablo 2. Olguların cinsiyet ve ek hastalıklarının dağılımı	20
Tablo 3. Olguların yaşı ve klinik özelliklerinin dağılımı	21
Tablo 4. Olguların klinik sonlanımı ve sağkalım özelliklerinin dağılımı	22
Tablo 5. Klinik sonlanıma göre olguların cinsiyet ve ek hastalıklarının dağılımı	23
Tablo 6. Klinik sonlanıma göre olguların yaşı ve klinik özelliklerinin dağılımı	24
Tablo 7. Klinik sonlanıma göre olguların klinik sonlanımı ve sağkalım özelliklerinin dağılımı	25
Tablo 8. Yoğun bakım ünitesine yatışı öngörmede bağımsız risk faktörleri (lojistik regresyon, backward stepwise, step 1).....	26
Tablo 9. 28 günlük mortaliteye göre olguların cinsiyet ve ek hastalıklarının dağılımı	28
Tablo 10. 28 günlük mortaliteye göre olguların yaşı ve klinik özelliklerinin dağılımı	29
Tablo 11. 28 günlük mortaliteyi öngörmede bağımsız risk faktörleri (lojistik regresyon, backward stepwise, step 6).....	30
Tablo 12. Takiplerde ex olma durumuna göre olguların cinsiyet ve ek hastalıklarının dağılımı	32
Tablo 13. Takiplerde ex olma durumuna göre olguların yaşı ve klinik özelliklerinin dağılımı	33
Tablo 14. Genel mortaliteyi öngörmede bağımsız risk faktörleri (lojistik regresyon, backward stepwise, step 2).....	34

Tablo 15. İlk 3 gün içinde ex olan, 3-28 gün içinde ex olan ve 28.günün sonunda sağkalan olgular arasında IPI skorunun karşılaştırılması..... 36



ŞEKİLLER

Şekil 1. COVID-19'un tipik yapısı	6
Şekil 2. COVID-19'da semptomların görülmesinden önce ve sonra antikor düzeyleri ve ilgili testler	14
Şekil 3. Yoğun bakım ünitesine yatışı öngörmede IPI değerine ait ROC eğrisi grafiği	27
Şekil 4. 28 günlük mortaliteyi öngörmede IPI değerine ait ROC eğrisi grafiği	31
Şekil 5. Takiplerde mortaliteyi öngörmede IPI değerine ait ROC eğrisi grafiği	35



KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ABH : Akut Böbrek Hasarı

CDC : Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

COVID-19 : Koronavirüs-19

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

IPI : Integrated Pulmonary Index

SARS-CoV-2 : Yeni Tip Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu
Koronavirüsü 2

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çin’de 2019 yılının Aralık ayında kaynağı belli olmayan bir pnömoni tablosu tanımlanmıştır. Sonraki süreçte bu klinik tablo "yeni tip Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu Koronavirüsü 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2)" ismiyle duyuldu. Bu hastalığa Çinli bilim insanları "koronavirüs-19" (COVID-19) adını verdi (1,2). COVID-19, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi diğer virüslerin de içinde bulunduğu betacoronavirus ailesindedir. COVID-19 31 Ocak 2022 tarihine kadar 5.658.702 kişinin ölümüne neden olan şiddetli akut solunum sendromuna yol açan solunum yolu enfeksiyon hastalığıdır. Günümüzde Dünya genelinde hızla yayılan bu hastalık “pandemi” olarak kabul edilmiştir (3,4).

Akut COVID-19 enfeksiyon semptomları arasında ateş, baş ağrısı, nefes darlığı, öksürük, kas ağrıları ve yorgunluk benzeri diğer enfeksiyonlarda da sıklıkla görülen bulgular yer almaktadır (1,5). Enfekte olan birçok kişide hastalık ciddi seyretmemektedir ve hastalığa bağlı görülen semptomlar ev ortamında atlatılabilmektedir (6). Hastalık damlacık yolu ile bulaşmaktadır ve hapşırma veya öksürme gibi durumlarda damlacıkların solunması en önemli bulaş yoludur. Ayrıca ağız, burun ve göz mukozası ile temas ile de bulaş olabilmektedir (7). COVID-19 bulaşının önlenmesi için en az kişiler arasında 6 fitlik mesafe önerilse de bunun yeterli olmadığı düşünülmektedir. Oldukça küçük çapa sahip olan COVID-19 virüsü uzun süre havada asılı kalabilmektedir (8). Diş hekimleri kişilerle yakın temasları nedeniyle yüksek riskli gruptadır (9). Bulaşmanın, enfekte kişilerin kullandığı malzemelerle de olabileceği rapor edilmiştir. Bu gerekçeyle COVID-19 virüsünden korunmak için, sadece enfekte kişilerle doğrudan temastan kaçınmak değil, bu kişilerin kontamine ettiği ortam, yüzey ve nesnelere açısından dikkatli olunmalıdır (10). Hastalar bulunduğu ortamlar olan (yattıkları oda, tuvalet, banyo vs) virüsü yoğun olarak yaymaktadır. Dolayısıyla hastalarla aynı evde yaşayan kişiler ciddi düzeyde risk taşımaktadır (11).

Kısa vadede pandemi sırasında enfekte olan insan sayısını sınırlamasında fiziksel mesafe, karantina ve izolasyon etkili olsa da, popülasyonda bağışıklık olmaması, kişileri COVID-19 enfeksiyonuna açık hale getirir. Sağlık çalışanları, altta yatan hastalığı olanlar, yaşlılar (60 yaşın üzerindeki) enfeksiyon bulaşı ve etkileri açısından daha fazla risk taşımaktadırlar (12,13). COVID-19 için etkili bir tedavi

bulunmamaktadır. Bu nedenle hasta olmadan kişilerin korunması önemlidir. Bu süreçte hastalığa karşı potansiyel aşı çalışmalarının yürütülmesi hız kazanmıştır. Aşı çalışmaları incelendiğinde, Ocak 2022 itibariyle klinik aşamada 140, preklinik aşamada 194 aşı bulunmaktadır (14).

Kliniği ciddi COVID-19 hastaları ve mortalite ve morbidite açısından yüksek riske sahip olanlar Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) şartlarında takip edilmektedir. YBÜ'ye yatırılması gereken en önemli hasta grubu COVID-19 kaynaklı pnömoni olgularından oluşmaktadır. YBÜ'de hasta takibi için farklı monitörizasyon yöntemleri bulunmaktadır. Hemodinamik parametrelerin monitörizasyonu yanında solunum parametrelerinin monitörizasyonu da önemlidir (15,16). Entegre pulmoner indeks (IPI) algoritması, dört gerçek zamanlı solunum ölçümünü (end-tidal karbondioksit [EtCO₂], solunum sayısı, nabız hızı ve oksijen saturasyonu [SpO₂]), bu parametreleri içeren solunum profilini temsil eden tek bir değerde birleştirir. IPI, klinisyene, hastanın solunum durumunu hızlı bir şekilde değerlendirerek ek klinik değerlendirme veya müdahale ihtiyacını belirleme konusunda fikir verir (17). Bu konuda yapılan birçok çalışmada IPI değerinin eşzamanlı ve dinamik olarak solunum durumunun değerlendirilmesi ve kolay kullanım özellikleriyle tercih edilebilir olduğu gösterilmiştir. Özellikle pnömonisi olan hastalarda hastaneye yatış ve mortaliteyi on görmede IPI değerlerinin kullanılması faydalı bulunmuştur (18–25).

Bu çalışmada COVID-19 pnömonisi tanısı alan hastalarda klinik özelliklerin incelenmesi ve IPI düzeyleri ile hastaneye yatış ve mortalite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 PANDEMİSİ

Geçmişte influenza A, kolera, veba gibi çeşitli etkenlerin neden olduğu ve geniş kitleleri etkileyen pandemiler meydana gelmiştir. Güncel olarak ise COVID-19 pandemisi halen devam etmekte ve çok sayıda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (26–29).

Coronavirüsler, Coronaviridae ailesi altında yer alan, zarflı ve tek sarmallı olan RNA virüsleridir. Coronavirus ismi yüzeilerindeki ta (corona) benzeri çıkıntıdan esinlenerek konulmuştur. Bu virüs tarihte ilk defa 1960'lı yıllarda soğuk algınlığı şikayeti ile başvuran olgularda izole edilmişlerdir (30).

Virüsün asıl bulunduğu canlıların yarasalar ve çiftlik hayvanları olduğu bilinmektedir. Sadece hayvanlarda enfeksiyona neden olduğu düşünülen bu virüsün, 2002 yılında görülen SARS olgularında da izole edilmesi sonrasında insanlarda da hastalığa neden olabileceği üzerinde durulmuştur (31).

Coronavirus salgınının Çin'in Wuhan eyaletinde yer alan Hunan Deniz Ürünleri Pazarı kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Hastalığın saptandığı ilk olgularda etiyoijisi saptanamayan bir pnömoni tablosu görülmüş, buna ek olarak bu olguların belirtilen bu pazara gittiği belirlenmiştir. Sonraki vakalarda ise olguların deniz ürünleri pazarına gidiş hikayesi olmadığı görülmüştür. Bu durum ilk olgularda hastalığın deniz ürünleri pazarından alındığını, sonraki süreçte ise insandan insana bulaş yoluyla yayıldığını göstermiştir (32).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19'u ilk defa 7 Ocak 2020 tarihinde tanımlamıştır. Bundan 27 gün sonra ise "uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durumu" olduğunu kabul etmiş ve 11 Mart 2020'de COVID-19'u bir pandemi olarak ilan etmiştir (33).

COVID-19'un fatalite hızı önceki benzer salgınlar olan SARS (%11) ve MERS (%35-50) pandemilerinden daha düşüktür (%3,8). Bununla birlikte hastalığın fatalite

hızının pandeminin farklı dönemlerinde ve virüsün farklı tiplerinde değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (34).

Türkiye’de sağlık bakanlığı tarafından Avrupa’dan kaynaklandığı belirtilen ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde rapor edilmiştir (35).

Dünya Sağlık Örgütü’nün 31 Ocak 2022 tarihinde yayınladığı durum raporuna göre Dünya’da toplam doğrulanmış vaka sayısı 373.229.380, toplam ölüm sayısı ise 5.658.702 olarak rapor edilmiştir (3).

Dünya Sağlık Örgütü’nün raporuna göre Türkiye’de toplam doğrulanmış vaka sayısı ise 11.525.730, toplam ölüm sayısı 87.234’tür (3).

COVID-19 virüsüne karşı şu ana kadar üç tip aşı üzerinde çalışılmıştır (inaktif, mRNA, viral vektör) 18 Şubat 2021 tarihi itibarıyla piyasada en az yedi farklı COVID-19 aşısı bulunmaktadır. Aşılama açısından bütün ülkeler kırılgan bireylerden oluşan kesimlere öncelik tanımaktadır (36).

2.2. YENİ TİP KORONAVİRÜS (COVID-19) ENFEKSİYONU

Çin’de 2019 yılının Aralık ayında kaynağı belli olmayan bir pnömoni tablosu tanımlandı. Bu tarih sonrasında, bu klinik tabloya "yeni tip Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu Koronavirüsü 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2)" ismi verilse de, Çinli bilim insanları "koronavirüs-19" (COVID-19) adını verdi (1,2).

Hastalığın kliniği çok geniş bir yelpazede değişebilmektedir. Hafif asemptomatik olarak seyredabilen COVID-19 hastalığı çok şiddetli kliniğe sahip olabilir ve ölüme neden olabilir. COVID-19 hastalarında en sık görülen semptomlar ateş, nefes alım vermede güçlük ve öksürük olarak sıralanabilir (1,2).

Bu semptomlara ek olarak halsizlik, daha ciddi nefes problemleri, kas ağrısı, boğazda ağrı, tat alma ve koku duyusunda kayıp görülebilmektedir (37).

COVID-19'un laboratuvar tanısında reverst transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanıldı. Bununla birlikte klinik olarak (semptom, akciğer tutulumu) COVID-19 olarak değerlendirilen birçok hastada RT-PCR pozitifliği

saptanmadı. Bu neden ile COVID-19 hastalarında tanı laboratuvar olarak ve klinik olarak iki ayrı yöntem ile konuldu.

COVID-19 laboratuvar tanısı için iki tür test geliştirilmiştir: Bunlardan ilki, aktif bir COVID-19 enfeksiyonunu teşhis edebilen viral genetik materyale dayanan moleküler bir tanı tekniği olan PCR testleridir. PCR yoluyla COVID-19'un erken tespiti, hasta örneğinde yeterli miktarda viral genomun varlığına ve RT-PCR testinin hassasiyetine bağlıdır (38,39).

COVID-19 tanısında kullanılan ikinci tür test ise viral proteinlere karşı gelişen antikorlara dayalı serolojik testlerdir. Serolojik testler, aktif veya geçirilmiş bir enfeksiyonun parçası olarak virüse karşı uyarlanabilir bir bağışıklık tepkisi geliştiren kişileri tespit etmektedir. Virüse yanıt olarak immünglobulin (Ig) IgG, IgM ve IgA'yı içeren üç tip antikor çalışılmaktadır (20).

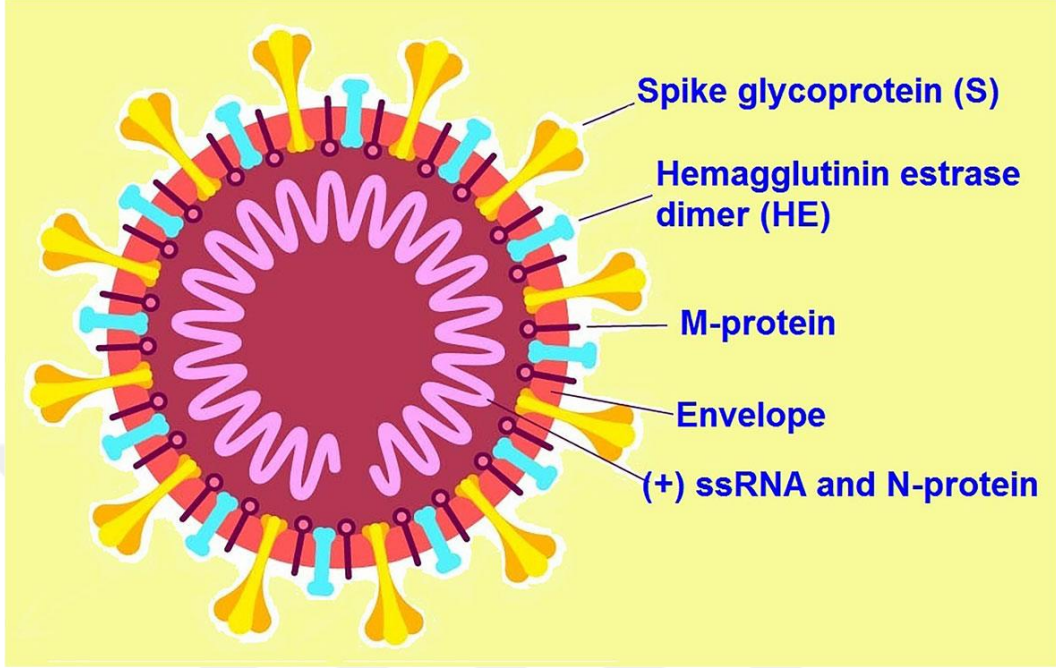
Serolojik testler, PCR ile birlikte tanının duyarlılığını / doğruluğunu arttırmaktadır, ancak pencere dönemi nedeniyle immün testler, erken enfeksiyonda teşhis ve taramaya yardımcı olmaz. COVID-19 ile enfekte olunduktan sonra, antikorların saptanması 2 hafta veya daha uzun sürer (40). Bu nedenle IgM / IgG antikor testleri, enfeksiyonun erken döneminde aktif viral hastalığı tespit edemez.

COVID-19 tanısında kullanılan laboratuvar testlerinin duyarlılığının %100 olmaması klinik tanı konulmasını ön plana çıkardı. Hastalara laboratuvar testleri negatif olsa bile eğer hastanın klinik ve toraks BT akciğer tutulumlarının varlığına göre COVID-19 tanısı konmaktadır (22).

2.2.1. Koronavirüs Virolojisi

COVID-19 ilk defa 1965 yılında solunum yolu enfeksiyonu geçiren bir çocukta burun sürüntüsünde izole edilmiştir (41). Mikroskopik incelemede bir güneş tacına (korona) benzetildiği için, izole edilen bu virüse koronavirüs ismi verilmiştir. Virüse bu tac görünümünü, virüsün yüzeyinde yer sivri çıkıntılar olan [S] glikoproteininden kaynaklanmaktadır (**Şekil 1**). Virüsün iki temel proteinini bu glikoprotein ve transmembranlikoprotein [M] oluşturmaktadır. Reseptörlere bağlanma ve hücreler arası füzyonda görev alan asıl glikoprotein S glikoproteinidir. M glikoproteinini ise virüs zarfının oluşturulması ve viryon oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (42,43). Bilinen

virüsler arasında en büyük genomik RNA'ya sahip olan bu virüsün yaklaşık 26–32 Kbp'lik pozitif tek sarmallı RNA genomu bulunmaktadır (44,45).



Şekil 1. COVID-19'un tipik yapısı

Koronavirüsün farklı tiplerinin isimlendirilmesinde Yunan alfabesinin harflerinin kullanımı, hem kullanım ve akılda kalıcılığının kolay olması hem de genel karşılaştırmaların yapılabilirliğinin kolaylığı gibi nedenlerle tercih edilmiştir. Pandemi döneminde virüsün ilk ortaya çıktığı dönemlerde dört ana tipi olduğu bilinilmekteydi (alfa, beta, gama ve delta). Yakın zamanda ise Omicron varyantı rapor edilmiştir. Pandemi sürecinde alfa varyantı ilk olarak Eylül 2020'de İngiltere'de rapor edilmiştir ve +S:484K, +S:452R aminoasitlerinde değişim ile ayırt edilebilmektedir. Beta varyantı ilk olarak Güney Afrika'da Mayıs 2020'de rapor edilmiştir ve +S:L18F değişimi ile tanı almaktadır. Gamma varyantı ilk olarak Aralık 2020'de Brezilya'da saptanmıştır ve +S:681H aminoasit değişimi ile takip edilmektedir. Delta varyantı ilk olarak Ekim 2020'de Hindistan'da rapor edilmiştir ve +S:417N, +S:484K aminoasit değişiminin saptanmasıyla tanı almaktadır. Güncel olarak ise Omicron varyantı birden fazla ülkede aynı zamanda, Aralık 2021'de rapor edilmiştir ve +S:R346K aminoasit

değişimi ile tanı almaktadır. Bu süreçte özellikle Omicron varyantında hastalığın semptomlarının ve ölüm riskinin görece olarak azaldığı bildirilmiştir (46–51).

2.2.2. COVID-19'un Patogenezi

COVID-19 enfeksiyonları, ateş, baş ağrısı, nefes darlığı, öksürük, kas ağrıları ve yorgunluk gibi en yaygın semptomlarıyla mevsimsel gribe oldukça benzemektedir (1,5). Çoğu enfekte kişide hastalığın ciddiyeti hafif ya da orta derecelidir ve semptomlarını evde hastaneye kaldırmaya gerek kalmadan yönetilebilmektedir. Solunum güçlüğü, göğüs ağrısı ve konuşma veya hareket kaybı gibi ciddi semptomları olan hastalar acil tıbbi müdahaleye ihtiyaç duyabilmektedir. Akut koşullarda görülen diğer bozukluklar ise hemoptizi, ishal, nefes darlığı, akut kalp hasarı ve akciğerde buzlu cam opasiteleridir (6).

Akciğerler, COVID-19 enfeksiyonunun birincil yerleşim bölgesidir. Enfekte hastaların göğüs BT'sinde genellikle COVID-19 pnömonisinin özelliği olarak bildirilen akciğerin posterior ve periferik bölgelerinde bilateral buzlu cam opasite lezyonlarıdır(52). Mortal seyreden COVID-19 hastalarından alınan akciğer, karaciğer ve kalp biyopsi örnekleri üzerinde yapılan patolojik çalışmalar, akciğerin, tip II pnömositlerin hiperplazisini, alveolar epitel hücrelerinin hasar gördüğünü, hiyalin membran ve yaygın alveolar hasar geliştiğini göstermiştir(53). Trombotik mikroanjyopati, küçük trombotik damarlar etrafında önemli miktarda CD4 + mononükleer hücre birikimi ve belirgin kanama bu bireylerde önemli ölüm nedenleri olarak görünmektedir. Akciğerde aktive olmuş yerel megakaryositler, trombosit agregasyonu, fibrin birikimi ve pıhtı oluşumu bu süreçte rol oynar(54). Ayrıca alveolar nötrofiller de viral RNA artışı ve bazı dejenere nötrofillerin varlığı bu hücrelerdeki viral enfeksiyona işaret eder (55). H1N1 influenza enfeksiyonlarında megakaryosit yanıtı ve trombosit üretimi de bildirilmiştir(56). Multifokal hepatik nekroz, hafif lenfositik infiltrasyon, sinüzoidal dilatasyon ve steatoz, orta ila şiddetli hastalığı olan COVID-19 hastalarının karaciğerinde gözlenen patolojik değişikliklerdir(57). Hafif miyokardiyal hipertrofi değişiklikleri ve fokal fibroz, mortal seyreden COVID-19 hastalarının kalp biyopsilerinde görülen doku değişiklikleridir (53). Bu nedenle araştırmacılar, COVID-19 için etkili tedavinin yalnızca hedef olarak viral patojenle sınırlı kalmaması gerektiğini, aynı zamanda virüsün mikroanjyopatik, trombotik

etkilerinin ve viral enfeksiyona karşı vücut immün tepkisinin hastalık yönetiminde dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır (58,59).

Viral S proteini için ana reseptör olarak bilinen insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), farklı insan hücrelerini yakalamak ve enfekte etmek için COVID-19'a giriş noktası sağlar. DC-SIGN (CD209), CD147 ve L-SIGN (CD209L) de COVID-19 için diğer giriş reseptörleridir. Bu nedenle, spike proteini / ACE2, CD147, DCSIGN veya L-SIGN etkileşimlerine veya bunların gen ekspresyonuna müdahale eden ilaçlar viral invazyonu önleyebilir(6).

2.2.3. COVID-19'un Bulaşı

Rhinolophusaffinis yarasası, BatCoV-RaTG13 genomu ile genom benzerliğinin %96,2 olması nedeniyle COVID-19'un doğal konakçısı olarak işaret edildi(60). Kanıtlar, SARS-CoV ve MERS-CoV'nin bir hayvandan bir insana bulaşmasının, SARS-CoV için palmiye misk kedisi ve MERS-CoV için develer gibi bir ara konakçı gerektirdiğini göstermektedir. Birçok araştırmacı, SARS-CoV ve COVID-19 arasındaki benzerlikler nedeniyle, COVID-19'u insanlara iletmek için ara konakçı olarak başka bir hayvanın gerekli olduğunu ileri sürmektedir. Eğer bu teori doğruysa, ara COVID-19 konakçısının belirlenmesi, türler arası iletimi önlemek için çok önemlidir. Bu bağlamda, pangolinler COVID-19 için bir ara konakçı olarak işaret edilmiştir, ancak bu varsayım henüz kanıtlanmamıştır (1,61).

COVID-19'un insandan insana bulaşma yolları hapşırma veya öksürme yoluyla çevreye salınan kontamine damlacıkların doğrudan solunması ve oral, nazal ve göz mukozası yoluyla temas ile gerçekleşebilmektedir(7). Hastalığın yayılmasına karşı korunmak için 6 fitlik mesafe vurgulanmasına rağmen yeterli değildir. Çapı 5µm'den küçük damlacıklar içerisindeki mikroplar havada uzun süre kalabilir ve 1 m'den daha uzak mesafelere ulaşabilir (8). Dental prosedürler yüz yüze iletişim, tükürük, kan ve diğer vücut sıvıları ile kontaminasyonun varlığı ve ayrıca keskin aletlerin kullanımı nedeniyle yüksek riskli bir bulaş yoludur (9). Bulaşma, enfekte kişinin çevresinde bulunan nesnelere ve kişisel eşyalar yoluyla da gerçekleşebilir. Bu nedenle COVID-19, enfekte kişilerle doğrudan temas yoluyla veya enfekte bir kişi tarafından kontamine olmuş yüzeyler veya nesnelere yoluyla dolaylı olarak bulaşabilir (10). Pozitif COVID-19 hastaları, yatak odalarına, tuvaletlerine ve banyolarına yoğun bir şekilde virüsü

yaymaktadır; bu nedenle yaşam ortamlarının, yüksek temas yüzeylerinin, küvetlerin ve klozetlerin günlük dezenfeksiyonu çok önemlidir. Yüzme havuzları, nehirler, göller ve göletler gibi su yerleri de pozitif COVID-19'lu kişiler tarafından kontaminasyona maruz kalabilecek yerlerdir. COVID-19'un havuzlarda, nehirlerde, göllerde bulunan su yoluyla yayıldığına dair hiçbir kanıt gösterilememiştir; ancak tamamen güvenli olduğu da söylenemez (11).

Bağırsak enfeksiyonu ve dışkıda COVID-19 varlığı bildirilmiştir; ancak COVID-19'un fekal-oral geçişi için yeterli kanıt yoktur. Song ve ark. COVID-19 hastalarının semeninde ve testis biyopsisinde COVID-19 varlığını inceledikleri çalışmalarında pozitif RT-PCR bulgusuna rastlamadıklarını bildirmiştir(62). COVID-19'un testislere bulaşmadığını ve virüsün enfekte erkekler tarafından cinsel yolla bulaşamayabileceğini ifade etmişlerdir. Bazı çalışmalar, normal laboratuvar ve toraks BT bulguları olan asemptomatik viral taşıyıcıların varlığını göstermiştir (4,63). Asemptomatik taşıyıcıların COVID-19'u alıp iletebilme mekanizması ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (6).

2.2.4. COVID-19'un Organlar Üzerine Etkisi

Daha önce yapılan çalışmalar COVID-19'un sadece akciğer tutulumu ile sınırlı kalmadığını, diğer birçok sistem üzerine de etkileri olduğunu rapor etmiştir. Çalışmanın bu kısmında bu etkilerden bahsedilecektir (4).

2.2.4.1. COVID-19 ve kardiyovasküler sistem

Diğer bazı viral hastalıklarda da olduğu gibi COVID-19 olgularında da kalpte hasar görülebilmektedir. Çin'de yapılan bir araştırmaya göre COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan olguların yaklaşık %20'sinde çeşitli kalp hastalıkları görülebilmektedir. Artan bu kalp hastalığı sıklığı ile birlikte mortalite sıklığında da artış beklenmektedir (64). COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan kalp kası inflamasyonu ciddi aritmilere neden olabilmektedir. Ortaya çıkan aritmiler de dolaylı olarak kalbin efektif olarak kanı perifere yönlendirmesini sınırlandırabilir (65). Özellikle hipertansiyon olmak üzere, herhangi bir kardiyovasküler hastalık hikayesi bulunan olgular diğer olgularla karşılaştırıldığında ciddi düzeyde artmış mortalite riski ile karşılaşmaktadır. Enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkan akciğer travması kanın

oksijenizasyonunu azaltabilmekte, ayrıca kalp ve diğerk bazı damarlarda hasara neden olabilmektedir (66).

2.2.4.2.COVID-19 ve merkezi sinir sistemi

Yayınlanan bazı raporlar COVID-19 enfeksiyonunun merkezi sinir sisteminde hasara neden olabileceğini ileri sürmüştür. Rapor edilen bazı bulgular arasında koku alma, tat alma ve görme duyularının azalması, bununla birlikte uyku ihtiyacının artması yer almaktadır (67). Bu bulgulara ek olarak daha ciddi kliniğe sahip COVID-19 olgularında konvüzyonlar, strok ve ensefalopati gibi bulgular rapor edilmiştir (68). Virüse bağılı ensefalit görülen olgularda tedavi sonuçları zamanla düzelen bir kliniği işaret etmektedir (67).

2.2.4.3.COVID-19 ve gastrointestinal sistem

COVID-19 tanısı olan bazı olguların gaitalarında virüse rastlanmıştır. Bu durum virüsün gastrointestinal sistem yolunda da yer alabileceğini desteklemektedir. Hastaların %50'sinde bazı gastrointestinal sistem bulguları görülebilmektedir. En sık görülen gastrointestinal semptomlar arasında ishal, bulantı, kusma yer almaktadır. Literatürde COVID-19 sonrası gelişen viral hepatit olguları da bildirilmiştir (69,70). Klinik pratikte ve yapılan çalışmalarda COVID-19 pozitif olan bireylerde görülen gastrointestinal semptomların tamamı COVID-19 virüsü ile ilişkili kabul edilmiş ve bu doğrultuda rapor edilmiştir.

2.2.4.4.COVID-19 ve böbrekler

COVID-19 ile enfekte bireylerin %50'sinde proteinüri ya da hematüri ile karşılaşılabilir. Görülen bu bulgular olgularda muhtemel böbrek hasarını işaret etmektedir (71). Yapılan bazı çalışmalarda hastaneye yatışı yapılan yaklaşık her beş COVID-19 olgusundan birinde diyaliz tedavisi gerekebileceği vurgulanmıştır (72,73). Fakat COVID-19 virüsünün renal sisteme yerleşmesi ve orada bir hasara neden olması konusunda net bir çalışma bulunmamaktadır. Daha önce de bahsedildiği üzere COVID-19 olgularında öncelikle solunum yolu semptomları ortaya çıkabilmekte ve bazı olgularda klinik tablonun ciddiyeti artmaktadır. Kliniğe diğerk birçok semptom eklenebilmektedir. Bu olgularda böbrekler de hasarlanabilmekte ve akut böbrek hasarı gelişebilmektedir. Renal sistem özellikle YBÜ yatışı olan olgularda etkilenmektedir.

Bununla birlikte ortaya çıkan akut böbrek hasarının direk virüsün etkisi ile mi yoksa verilen tedavi ya da bütün bu klinik sürecin bir sonucu mu olduğu net olarak ortaya konamamıştır. Kliniğe akut böbrek hasarının eklenmesinin ölüm riskini ve diğer morbiditelerin görülme olasılığını arttırdığı ise net olarak bilinmektedir (69).

2.2.5. COVID-19 ve Antikor Testi

COVID-19 bulaş hızını kontrol altında tutarken, mevcut karantinaları da azaltmaya yardımcı olmak için, şu anda kimin enfeksiyona sahip olduğunu ve kimin enfeksiyon geçirip iyileştiğini belirleyebilmemiz önemlidir. Mevcut enfeksiyonu saptamak için RT-PCR testi ayrıntılı olarak incelenmiş ve olumlu sonuçları bildirilmiştir (74). Geçirilmiş enfeksiyon konusunda ise net sonuçlar sınırlıdır. Antikorların varlığı veya yokluğu, kişilerin enfeksiyonu geçirip geçirmediği konusunda bilgi verebilir. Buna ek olarak gündelik aktivitelere dönüp dönemeyecekleri ve ne zaman dönebilecekleri konusunda kişisel ve toplumsal kararlara rehberlik edebilir. Antikor testinin bu nedenle doğru sonuç vermesi gerekir. Ayrıca, antikor testleri geçirilmiş enfeksiyonun popülasyon prevalansının bir tahminini sağlamak için de kullanılabilir (75).

Antikor testlerinin yaygınlığı giderek artmaktadır, ancak kullanılan testlerin doğruluğu değişkendir. Antikor testi kullanılarak en azından kısmen bağışıklığı olan kişilerin tespit edilebileceği umulmaktadır. Uluslararası alanda COVID-19 enfeksiyonunu geçirdiği ve iyileştiği düşünülen bireyler için bağışıklık sertifikalarının kullanılması tartışılmaktadır (76). Bu nedenle klinik teşhis, tarama veya bağışıklık sertifikaları için yapılan antikor testlerinin, doğru sonuç verdiklerine dair yeterli düzeyde kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır (75).

Sensitif bir test, COVID-19'a karşı antikorların varlığını tespit edebilmeli, spesifik bir test ise diğer antikora (örneğin; diğer koronavirüslere) karşı reaksiyon geliştirmeyecek bir test olmalıdır. Hiçbir tanı veya tarama testi mükemmel değildir ve özellikle testin zamanlaması kritik olduğu için yanlış sonuç vermeleri kaçınılmazdır. Enfeksiyon sonrası serokonversiyon zaman almaktadır. Antikor gelişim sırası genellikle IgM, IgG ve IgA şeklindedir ve hastalığın ciddiyetine ve kişinin immün sistemine göre titre ve yükselme zamanları farklılık gösterebilir. Antikor seviyeleri sonraki süreçte zamanla azalır (75). Antikor test sistemleri, üreticilerin vadettiği

sonuçlardan daha düşük bir performans gösterebilmektedir. Örneğin, hem Roche hem de Abbott, antikor testlerinin semptomların başlamasından 14 gün veya daha fazla bir süre sonra alınan numuneler için %100 duyarlılığa sahip olduğunu bildirmişken, İngiltere Halk Sağlığı 14 veya daha fazla günde test kitlerinin sırasıyla %87 ve %93,4 sensitiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.(77,78). Yapılan testin markası, kalitesi ve doğru zamanda yapılması mevcut durumu ortaya koyma olasılığını arttırabilir(75).

2.2.6. Serolojik testler

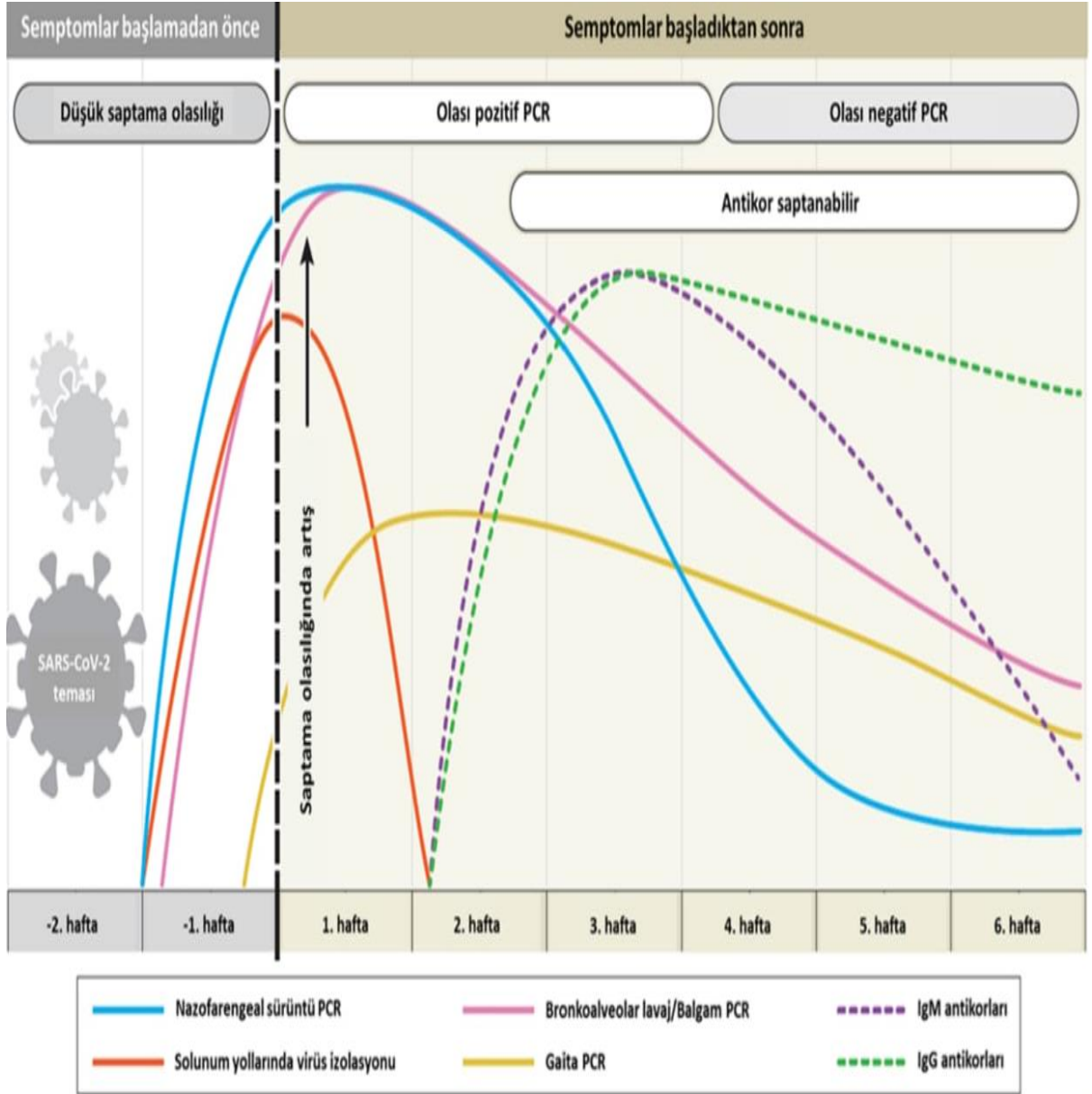
Serolojik testler; moleküler yöntemlerin uygulanamadığı yerlerde veya hastalığın tanısında PCR testleri ile viral RNA'nın belirlenemediği durumlarda tanıya yardımcı olmak, virüsle karşılaşmış ve bağışıklık sahibi olabilecek kişileri tespit etmek, terapötik veya profilaktik nötralize edici antikorlar için kaynak bireylerin araştırılması, aşı çalışmaları ve epidemiyolojik çalışmalar için kullanılabilen önemli testlerdir (79). Bu yöntemler, COVID-19 antijenlerinin veya enfeksiyona yanıt olarak oluşturulan antikorların tespitinde kullanılır (80).

Enfeksiyon sonrası bağışık yanıtın oluşması konakçı özelliklerine bağlı olup zaman alabilir. COVID-19 hastalarının çoğunda, virüs maruziyetinden sonra 7 ila 11 gün arasında antikor yanıtı geliştiği gösterilmiştir. Bu sürenin daha erken veya daha geç olabileceği de bildirilmiştir (81,82). Oluşan antikorların güvenilir şekilde tespit edilmesi zaman alabileceği için bu testler akut enfeksiyon tanısında sınırlı kapasiteye sahiptir (83). Akut enfeksiyonda, moleküler testlerin negatif, ancak hastalık kliniğinin COVID-19 semptomlarıyla uyumlu olduğu durumlarda kullanılmalı, pozitif sonuçların anlamlı olduğu, ancak negatif sonuçlarla, hastalığın dönemine göre ve konakla ilişkili durumlar nedeniyle tanının dışlanamadığı unutulmamalıdır.

Enzim immünoassay (EIA) testler moleküler yöntemlere göre daha az duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olmakla beraber kullanımları kolay ve kısa sürede sonuç verebilen testlerdir. Antijen-antikor birleşme temeline dayanan bu yöntemlerde reaksiyon sonunda ortaya çıkan renk değişikliği (enzim bağlı immünolojik yöntem-ELISA) veya kimyasal reaksiyonun ürettiği ışığın ölçülmesi (kemilüminesans immünolojik yöntem-CLIA) sonucu reaksiyon saptanır (84). Testlerde hedef olarak genellikle N ve S proteinleri tercih edilir (85). Burbelo ve arkadaşlarının çalışmasında semptom başlangıcından 14 gün sonra nükleokapsit proteinlerine karşı antikorlar

%100 duyarlılık ve özgüllük gösterirken bu oran spike protein için %91 duyarlılık ve %100 özgüllük olarak bildirilmiş fakat bu durumun istatistiksel olarak önemli ölçüde bir fark yaratmadığı belirtilmiştir (86).

IgM, IgG, IgA ve total antikorları kan örneklerinde saptayabilen tanı testleri mevcuttur (84). Long ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IgM ve IgG'nin ortalama serokonversiyon günü semptom başlangıcından sonra 13. gün olarak bulunmuştur (87). Zhao ve arkadaşlarının çalışmasında antikor duyarlılığı semptom başlangıcından sonra 8. günden itibaren RNA testinin duyarlılığını geride bırakmış ve semptomun 12. gününde duyarlılığın %90'ın üzerine çıktığı gösterilmiştir. Daha sonraki aşamalarda hastalardan alınan numuneler arasında (başlangıçtan sonraki 15-39 günler), toplam antikor, IgM ve IgG için duyarlılıklar sırasıyla %100, %94,3 ve %79,8 olarak belirtilmiştir (88). Oluşan antikorların COVID-19 enfeksiyonundan tamamen mi yoksa kısmen mi koruyacağı ve bu koruyucu bağışıklığın ne kadar süreceği kesin olarak bilinmemektedir (79).



Şekil 2. COVID-19’da semptomların görülmesinden önce ve sonra antikor düzeyleri ve ilgili testler (89)

2.2.7. COVID-19 Aşıları

COVID-19 aşıları ile ilgili dört tür aşı vardır; canlı zayıflatılmış, inaktive edilmiş, subunit ve toksoid aşılarıdır(90). Çin (Sinovac, Sinopharm-Vero cell), Kazakistan (QazCovid-in), Türkiye (Turkovac, Koçak-19), İran (Fakhravac), Rus (Covivac) aşıları inaktif aşılar olarak verilebilir. İngiltere (Oxford-AstraZeneca), Rus (Sputnik V), Amerikan (Johnson & Johnson), Çin kaynaklı (CanSino) COVID-19 aşıları, viral vektör aşılar olarak verilebilir (91). Alman (Biontech-

Pfizer) ve Amerikan (Moderna) menşeli COVID-19 aşıları, mRNA aşılarının örnekleridir. COVID-19 mRNA aşılarında da soğuk zincir gereksinimi, ve alerjik reaksiyonlar yaşanan zorluklardandır. Bunların dışında Virüs Benzeri Partikül tipi yabancı ve yerli aşılar geliştirilmeye çalışılan COVID-19 aşılarındandır (92). Ocak 2022 itibariyle klinik aşamada 140, preklinik aşamada 194 COVID-19 aşısı bulunmaktadır (14).

2.3. INTEGRATED PULMONARY INDEX (IPI)

Hastanın solunum durumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi, hastane öncesi ve acil bakımdan, hastane içindeki akut bakıma ve son olarak genel tıbbi cerrahi servisinde, özetle tüm klinik ortamlarda iyi bir hasta bakımının temel bir gereksinimidir. Solunum hızı ve SpO2'nin anlık kontrolleri, solunum durumunun genel olarak tam bir öngörüsünü sağlayamaz (93). Kapnografi ve pulse oksimetre kullanılarak oksijenasyon ve ventilasyonun sürekli izlenmesi, aralıklı izleme ile yakalanmayan solunum parametrelerindeki değişimleri klinisyenlerin gözden geçirmelerine olanak tanır ve solunum durmasını önleyebilecek zamanında tıbbi müdahaleyi teşvik eder (94). Son yayınlar, özellikle ek oksijen uygulandığında sürekli kapnografi izlemenin katma değerinin önemini vurgulamıştır. Prosedürel sedasyon uygulanan hastalara ve ameliyat sonrası opioid alan hastalara sıklıkla ek oksijen verilir, bu nedenle solunum yetmezliğinin zamanında tanınmasında tek başına pulse oksimetre izlemesinin etkinliği tartışmaya açıktır (95,96). Anesthesia Patient Safety Foundation, American Society for Pain Management Nursing and Joint Commission opioid ve sedatif alan ve solunum yetmezliği riski taşıyan hastalarda oksijenasyon ve ventilasyonun sürekli izlenmesini önermektedir (97). Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği, ekshale edilen karbon dioksit varlığının izlenmesi için orta ila derin sedasyon uygulanan hastalar için aynı öneriyi tekrarlamaktadır (93).

Bununla birlikte, tüm sağlık çalışanları kapnografi ve oksimetre verilerinin çıktılarını yorumlama konusunda eğitilmiş olmayabilir ve bu konuda "ek bilgi yüklemesi" yardımcı olmaktan ziyade hatalı sonuçlara yol açabilir (22). Araştırmalar, bireylerin aynı anda izlenen üçten fazla parametrenin genel önemini yorumlamada zorluk yaşadıklarını göstermiştir (23). Hastane servislerinde kolaylıkla

konuşlandırılabilen ve etkin bir şekilde kullanılması için uzun süreli eğitim gerektirmeyen basit, nesnel izleme araçlarına ihtiyaç vardır (98).

Yoğun bakım ünitelerinde hasta takibi için farklı monitörizasyon yöntemleri bulunmaktadır. Hemodinamik parametrelerin monitörizasyonu yanında solunum parametrelerinin monitörizasyonu da önemlidir (15,16). Entegre pulmoner indeks (IPI) algoritması, dört gerçek zamanlı solunum ölçümünü (EtCO₂, solunum hızı, nabız hızı ve SpO₂), bu parametreleri içeren solunum profilini temsil eden tek bir değerde birleştirir. IPI, klinisyene, hastanın solunum durumunu hızlı bir şekilde değerlendirerek ek klinik değerlendirme veya müdahale ihtiyacını belirleme konusunda fikir verir (17). Bu konuda yapılan birçok çalışmada IPI değerinin eşzamanlı ve dinamik olarak solunum durumunun değerlendirilmesi ve kolay kullanım özellikleriyle tercih edilebilir olduğu gösterilmiştir (18–25).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA TİPİ, YERİ, ZAMANI

Bu araştırma prospekif kesitsel tipte bir çalışma olup, Ocak-Şubat 2022 tarihleri arasında İstanbul Prof Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Araştırma verileri etik kurul izni alındıktan sonraki 2 ay içerisinde toplandı (1 ay hastaların toplanması, son hastadan itibaren 1 aylık süreçte de mortalite verilerinin takip edilmesi).

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Prof Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniğine başvuran, 18 yaş ve üstü, covid-19 pnömoni tanısı alan ve IPI değerleri ölçülmüş hastalar çalışma evrenini oluşturmaktadır. Herhangi bir nedenle hastane bilgi yönetim sisteminde (HBYS) bilgilerine ulaşılamayan, MERNİS ölüm bildirim sisteminde kaydı olmayan yabancı uyruklu olan, 18 yaş altında olan, gebe olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, Bilgisayarlı Tomografi çekilmeyen hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Acil Servis polikliniğine başvuran hastalardan Bilgisayarlı Tomografi ile COVID-19 pnömonisi tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Dahil Edilme Kriterleri:

1-18 yaş üstü hastalar

2-Başvuru anında tomografi bulgusu COVID-19 pnömonisi tanısı alan hastalar

3-Başvuru anında tomografi bulgusu şüpheli COVID-19 pnömonisi tanısı alan hastalar

4-Başvuru anında IPI değeri ölçülmüş COVID-19 pnömonisi tanısı alan hastalar

Dahil Edilmeme Kriterleri:

1-18 yaş altı hastalar

2-Bilgisayarlı Tomografi istenmemiş hastalar

3-MERNİS ölüm bildirim sisteminde kaydı olmayan yabancı uyruklu hastalar

4- Başvuru anında IPI değeri ölçülmemiş hastalar

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Başvuru anında pnömoni tanısı alıp, hastanemiz acil servisinde bulunan kapnografi cihazı ile IPI değerleri ölçülmüş olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların tamamının hastaneye yatış, taburculuk, yoğun bakım ünitesine yatış veya ölüm durumları kaydedilmiştir

Çalışmada hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet vs) kan basıncı, solunum sayısı, ateş, nabız, satürasyon değerleri gibi vital bulguları, IPI değeri, Glaskow Koma Skalası değeri, ek hastalıkları (hipertansiyon, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, malignite, serebrovasküler hastalık, alzheimer, kronik böbrek yetmezliği, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı), taburculuk, servis ve ya yoğun bakım yatışının yapıldığı ve ölümün gerçekleşip gerçekleşmediği çalışma formuna kaydedilmiştir.

IPI ölçümü, COVID-19 pnömonisi tanısı düşünülen hastalarda rutin olarak yapılmaktadır. Bu ölçüm sol elin işaret parmağına takılan bir prop ve EtCO₂ ölçümü için kullanılan bir nazal kanül (Oridion Filter LineR) aracılığıyla Microstream Bedside Capnography MonitoringR cihazı ile prop 2 dakika boyunca takılı bırakılarak, 2. dakikanın sonundaki değer ölçüm değeri olarak alınmaktadır. IPI değeri 1 ile 10 arasında değişmektedir (98).

Tablo 1. IPI değeri ve hasta durumunun yorumlanması (98)

IPI değeri	Hasta durumunun yorumlanması
10	Normal
8-9	Normal aralıkta
7	Normal sınıra yakın - dikkat edilmeli
5-6	Dikkat edilmesi gerekiyor her an müdahale gerektirebilir
3-4	Müdahale gerekiyor
1-2	Acil müdahale gerekiyor

Acil servis hekim kararı veya konsültasyonlar neticesinde hastaların acil servis takip sonlanımları ‘taburculuk, servis yatışı, YBÜ yatışı’ olarak not edilmiştir.

3.4. ETİK KURUL VE KURUM İZİNLERİ

Çalışmanın yapılabilmesi için Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) İstanbul Prof Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu’ndan yazılı izin alınmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler için SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri hesaplanmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmaları için, Shapiro Wilk testi kullanılarak normal dağılıma uygunluk analizi yapılmış, parametrik veya non-parametrik testlerden hangisinin kullanılacağına karar verilmiştir. İkili gruplar arasında sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımı sağlandığı durumlarda bağımsız örneklemeler (Student’s) t testi, normal dağılım olmadığı durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki den fazla grup arasında karşılaştırmalarda normal dağılım sağlandığı durumlarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım sağlanmadığı durumlarda Kruskal Wallis testi kullanılmış, istatistiksel olarak anlamlı grubun belirlenmesi amacıyla Bonferroni düzeltmesi yapılarak p değerleri sunulmuştur. Bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla, gruplar arasında yapılan univariate analizlerde anlamlı çıkan ($p < 0,05$) verilerin dahil edildiği multivariable lojistik regresyon analizi (backward stepwise) yapılmıştır. IPI’nın klinik sonlanımı öngörülebilirliğinin belirlenmesi için ROC analizi yapılmıştır. İdeal kesim noktasının belirlenmesi için Youden indeksi kullanılmış ve ilgili kesim noktasında sensitivite ve spesifite değerleri gösterilmiştir. Bütün analizler için $p < 0,05$ anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. OLGULARIN TANIMLAYICI ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 200 hasta dahil edilmiştir. Olguların %53'ü erkekti ve yaş ortalaması $68,25 \pm 16,01$ yıldır (min – max: 27 - 99). En sık ek hastalıklar %44,5 hipertansiyon, %30,5 iskemik kalp hastalığı ve %30 diabetes mellitustu.

Tablo 2. Olguların cinsiyet ve ek hastalıklarının dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	94	47,0
Erkek	106	53,0
Ek hastalık		
Hipertansiyon	89	44,5
İskemik kalp hastalığı	61	30,5
Diabetes mellitus	60	30,0
Malignite	36	18,0
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	16	8,0
Kronik böbrek yetmezliği	16	8,0
Serebrovasküler olay	16	8,0
Astım	11	5,5
Alzheimer	10	5,0

Tablo 3. Olguların yaşı ve klinik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Ort ± SS	Median (min - max)
Yaş (yıl)	68,25 ± 16,01	69,5 (27 - 99)
SKB (mmHg)	128,32 ± 26,74	130 (73 - 220)
DKB (mmHg)	73,86 ± 15,29	70 (40 - 130)
Nabız (/dk)	94,61 ± 16,96	93 (54 - 150)
SatO2 (%)	90,4 ± 6,28	91 (65 - 100)
Ateş (°C)	36,88 ± 0,69	36,7 (35 - 39)
GKS	13,88 ± 2,65	15 (3 - 15)
SS (/dk)	24,1 ± 7,33	24 (9 - 44)
ETCO2 (mmHg)	27,33 ± 6,75	27 (11 - 50)
IPI	5,85 ± 1,87	6 (2 - 10)

DKB: Diastolik kan basıncı, EtCO2: Endtidal karbondioksit, GKS: Glaskow koma skalası, IPI: Integrated pulmonary index, SatO2: Oksijen saturasyonu, SKB: Sistolik kan basıncı, SS: Solunum sayısı

Olguların ortalama GKS skoru $13,88 \pm 2,65$, ortalama IPI değeri $5,85 \pm 1,87$ idi. Hastaların yaşı ortalama $68,25 \pm 16,01$ idi. Bakılan IPI'nin median değeri 6 (2-10) olarak tespit edildi.

Tablo 4. Olguların klinik sonlanımı ve sağkalım özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Klinik sonlanım		
Taburcu	23	11,5
Servis yatışı	130	65,0
YBÜ'ye yatış	47	23,5
3 günlük mortalite		
Yaşayan	195	97,5
Exitus	5	2,5
28 günlük mortalite		
Yaşayan	141	70,5
Exitus	59	29,5
Genel sağkalım		
Yaşayan	125	62,5
Exitus	75	37,5

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Hastaların %11,5'i taburcu oldu, %65'i servise, %23,5'i YBÜ'ye yatırıldı. Olguların %2,5'inin üçüncü günde, %29,5'inin 28. günde, %37,5'inin ise genel takipler sonunda ex olduğu belirlendi.

4.2. KLİNİK SONLANIM İLE İLGİLİ SONUÇLAR

Cinsiyetler arasında ve ek hastalık varlığına göre klinik sonlanım istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmiyordu ($p>0,05$).

Tablo 5. Klinik sonlanıma göre olguların cinsiyet ve ek hastalıklarının dağılımı

Değişkenler	Klinik sonlanım						p
	Taburcu (n=23)		Servis (n=130)		YBÜ (n=47)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet							
Kadın	10	43,5	65	50,0	19	40,4	0,497
Erkek	13	56,5	65	50,0	28	59,6	
Diabetes mellitus							
Yok	17	73,9	85	65,4	38	80,9	0,127
Var	6	26,1	45	34,6	9	19,1	
Hipertansiyon							
Yok	17	73,9	70	53,8	24	51,1	0,159
Var	6	26,1	60	46,2	23	48,9	
KOAH							
Yok	21	91,3	122	93,8	41	87,2	0,356
Var	2	8,7	8	6,2	6	12,8	
Astım							
Yok	20	87,0	126	96,9	43	91,5	0,090
Var	3	13,0	4	3,1	4	8,5	
KBY							
Yok	23	100,0	120	92,3	41	87,2	0,177
Var	0	0,0	10	7,7	6	12,8	
SVO							
Yok	21	91,3	118	90,8	45	95,7	0,555
Var	2	8,7	12	9,2	2	4,3	
Alzheimer							
Yok	23	100,0	123	94,6	44	93,6	0,487
Var	0	0,0	7	5,4	3	6,4	
İKH							
Yok	20	87,0	84	64,6	35	74,5	0,070
Var	3	13,0	46	35,4	12	25,5	
Malignite							
Yok	22	95,7	104	80,0	38	80,9	0,192
Var	1	4,3	26	20,0	9	19,1	

İKH: İskemik kalp hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi
Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

Tablo 6. Klinik sonuçlarına göre olguların yaşı ve klinik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Klinik sonuçlanım			p
	Taburcu (n =23)	Servis (n = 130)	YBÜ (n = 47)	
Yaş (yıl)	57,48 ± 14,35 ^a	69,75 ± 15,79 ^b	69,38 ± 15,66 ^b	0,002
SKB (mmHg)	122 ± 22,99	129 ± 25,49	129,55 ± 31,54	0,417
DKB (mmHg)	68,52 ± 14,21	73,51 ± 14,48	77,45 ± 17,28	0,081
Nabız (/dk)	92,17 ± 16,41	93,89 ± 15,53	97,79 ± 20,6	0,309*
SatO2 (%)	95,65 ± 2,44 ^a	91,19 ± 4,74 ^b	85,64 ± 8,13 ^c	<0,001
Ateş (°C)	36,94 ± 0,67	36,91 ± 0,73	36,76 ± 0,56	0,478
GKS	15 ± 0,0 ^a	14,58 ± 1,08 ^a	11,4 ± 4,33 ^b	<0,001
SS (/dk)	23,09 ± 6,32	24,25 ± 7,21	24,15 ± 8,2	0,775
EtCO2 (mmHg)	30,52 ± 5,04 ^a	28,11 ± 6,08 ^a	23,62 ± 7,76 ^b	<0,001
IPI	7,83 ± 1,37 ^a	6,22 ± 1,5 ^b	3,89 ± 1,31 ^c	<0,001

DKB: Diastolik kan basıncı, EtCO2: Endtidal karbondioksit, GKS: Glaskow koma skalası, IPI: Integrated pulmonary index, SatO2: Oksijen saturasyonu, SKB: Sistolik kan basıncı, SS: Solunum sayısı, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

*Karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farkın kaynaklandığı grubun bulunması için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

^{a,b,c}: Farklı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Taburcu olanlarla karşılaştırıldığında, servise yatırılanların yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ($p = 0,002$), SatO2 ve IPI değeri anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0,001$).

Taburcu olan ve servise yatırılanlarla karşılaştırıldığında, YBÜ'ye yatırılanların SatO2, GKS, EtCO2 ve IPI değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0,001$).

Tablo 7. Klinik sonlanıma göre olguların klinik sonlanımı ve sağkalım özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Klinik sonlanım						<i>p</i>
	Taburcu (n=23)		Servis (n=130)		YBÜ (n=47)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
3 günlük mortalite							
Yaşayan	23	100,0	128	98,5	44	93,6	0,136
Exitus	0	0,0	2	1,5	3	6,4	
28 günlük mortalite							
Yaşayan	22	95,7	98	75,4	21	44,7	<0,001
Exitus	1	4,3	32	24,6	26	55,3	
Genel sağkalım							
Yaşayan	21	91,3	87	66,9	17	36,2	<0,001
Exitus	2	8,7	43	33,1	30	63,8	

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi. Karşılaştırmalarda Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

Taburcu olanların %8.7'si, servise yatırılanların %33.1'i, YBÜ ye yatırılanların %63.8'inin klinik sonlanımı exitus olarak kabul edilmiştir.(bunu ekleyelim)

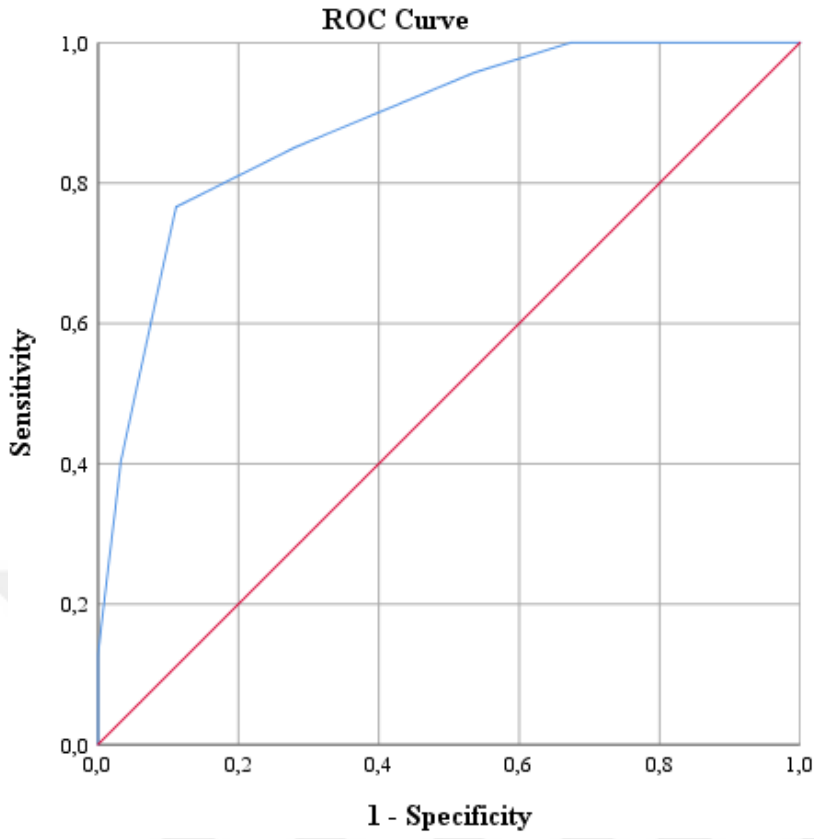
Tablo 8. Yoğun bakım ünitesine yatışı öngörmede bağımsız risk faktörleri (lojistik regresyon, backward stepwise, step 1)

Değişkenler	OR [%95GA]	p
Yaş	0,956 [0,920 - 0,994]	0,023
SatO2	0,887 [0,803 - 0,980]	0,018
GKS	0,572 [0,435 - 0,753]	<0,001
IPI	0,410 [0,262 - 0,642]	<0,001

Bağımlı değişken YBÜ'ye yatış, Nagelkerke R2: 0,672, p<0,001

GKS: Glaskow koma skalası, IPI: Integrated pulmonary index, SatO2: Oksijen saturasyonu

Univariate analizlerde anlamlı çıkan parametrelerin dahil edildiği multivariable lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, yaş (OR: 0,956 [0,920 - 0,994]), SatO2 (OR: 0,887 [0,803 - 0,980]), GKS skoru (OR: 0,572 [0,435 - 0,753]) ve IPI değeri (OR: 0,410 [0,262 - 0,642]) YBÜ'ye yatış açısından bağımsız risk faktörleriydi. Modele dahil edilen EtCO2 ise anlamlı değildi (p=0,925).



Şekil 3. Yoğun bakım ünitesine yatışı öngörmeye ait IPI değerine ait ROC eğrisi grafiği

Yapılan ROC analizi sonucuna göre, IPI değerinin <5 kesim noktasında %76,6 sensitivite ve %88,9 spesifite ile YBÜ'ye yatışı öngörebildiği belirlendi (AUC: 0,884 [%95GA: 0,830 - 0,937], $p < 0,001$).

4.3. 28 GÜNLÜK MORTALİTE İLE İLGİLİ SONUÇLAR

Yirmi sekizinci günde sağkalan olgularla karşılaştırıldığında, ex olanlar arasında KBY, Alzheimer ve malignite sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,05$).

Tablo 9. 28 günlük mortaliteye göre olguların cinsiyet ve ek hastalıklarının dağılımı

Değişkenler	28. günde				p
	Yaşayan (n=141)		Exitus (n=59)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet					
Kadın	66	46,8	28	47,5	0,933
Erkek	75	53,2	31	52,5	
DM					
Yok	96	68,1	44	74,6	0,361
Var	45	31,9	15	25,4	
HT					
Yok	76	53,9	35	59,3	0,482
Var	65	46,1	24	40,7	
KOAH					
Yok	131	92,9	53	89,8	0,464
Var	10	7,1	6	10,2	
Astım					
Yok	134	95,0	55	93,2	0,608
Var	7	5,0	4	6,8	
KBY					
Yok	134	95,0	50	84,7	0,014
Var	7	5,0	9	15,3	
SVO					
Yok	129	91,5	55	93,2	0,681
Var	12	8,5	4	6,8	
Alzheimer					
Yok	137	97,2	53	89,8	0,030
Var	4	2,8	6	10,2	
İKH					
Yok	98	69,5	41	69,5	0,999
Var	43	30,5	18	30,5	
Malignite					
Yok	123	87,2	41	69,5	0,003
Var	18	12,8	18	30,5	

İKH: İskemik kalp hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay
Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

Tablo 10. 28 günlük mortaliteye göre olguların yaşı ve klinik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	28 günlük mortalite		p
	Yaşayan (n=141)	Exitus (n=59)	
Yaş (yıl)	65,83 ± 15,61	74,05 ± 15,58	<0,001
SKB (mmHg)	127,19 ± 25,37	131,03 ± 29,81	0,579
DKB (mmHg)	74,09 ± 14,6	73,32 ± 16,93	0,333
Nabız (/dk)	92,85 ± 15,37	98,81 ± 19,78	0,042*
SatO2	91,17 ± 5,38	88,56 ± 7,78	0,040
Ateş (°C)	36,9 ± 0,72	36,84 ± 0,6	0,879
GKS	14,25 ± 2,04	13,02 ± 3,6	0,001
SS (/dk)	24,44 ± 6,99	23,27 ± 8,09	0,163
EtCO2 (mmHg)	28,67 ± 6,46	24,12 ± 6,38	<0,001
IPI	6,18 ± 1,8	5,07 ± 1,83	<0,001

DKB: Diastolik kan basıncı, EtCO2: Endtidal karbondioksit, GKS: Glaskow koma skalası, IPI: Integrated pulmonary index, SatO2: Oksijen saturasyonu, SKB: Sistolik kan basıncı, SS: Solunum sayısı, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

*Karşılaştırmada bağımsız örneklem (Student's) t testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 11. 28 günlük mortaliteyi öngörmeye bağımsız risk faktörleri (lojistik regresyon, backward stepwise, step 6)

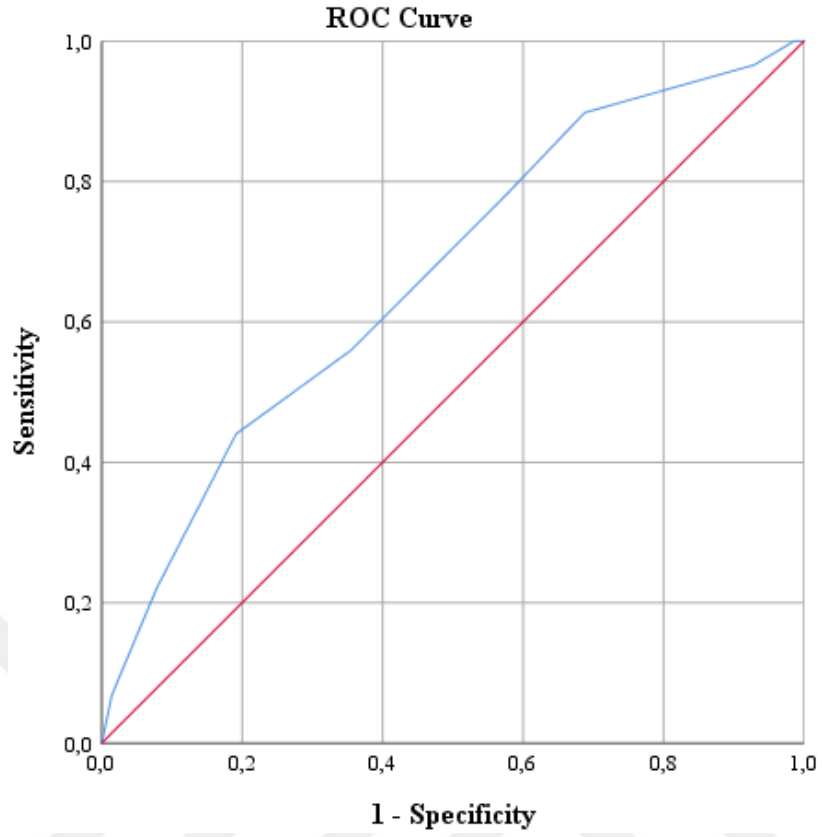
Değişkenler	OR [%95GA]	p
Yaş	1,036 [1,012 - 1,061]	0,003
Malignite	3,221 [1,403 - 7,394]	0,006
GKS	0,849 [0,752 - 0,959]	0,008
EtCO2	0,904 [0,855 - 0,956]	<0,001

Bağımlı değişken: 28 günlük mortalite Nagelkerke R2: 0,296, p<0,001

GKS: Glasgow koma skalası, EtCO2: End tidal karbondioksit

Yirmi sekiz gün sonunda sağkalanlarla karşılaştırıldığında, ex olanların yaşı ve nabızı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla, SatO2, GKS, EtCO2 ve IPI değeri anlamlı düzeyde daha düşüktü (p<0,05).

Univariate analizlerde anlamlı çıkan parametrelerin dahil edildiği multivariable lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, yaş (OR: 1,036 [1,012 - 1,061]), malignite varlığı (OR: 3,221 [1,403 - 7,394]), GKS skoru (OR: 0,849 [0,752 - 0,959]) ve EtCO2 değeri (OR: 0,904 [0,855 - 0,956]) 28 günlük mortalite açısından bağımsız risk faktörleriydi. Modele dahil edilen KBY (p = 0,382), Alzheimer hastalığı (p = 0,821), nabız (p = 0,097), SatO2 (p = 0,233) ve IPI parametreleri (p = 0,291) ise 28 günlük mortalite açısından bağımsız birer risk faktörü değildi.



Şekil 4. 28 günlük mortaliteyi öngörmeye ait IPI değerine ait ROC eğrisi grafiği

Yapılan ROC analizi sonucuna göre, IPI değerinin <5 kesim noktasında %44,1 sensitivite ve %80,9 spesifite ile 28 günlük mortaliteyi öngörebildiği belirlendi (AUC: 0,666 [%95GA: 0,584 - 0,748], $p < 0,001$).

4.4. GENEL SAĞKALIM İLE İLGİLİ SONUÇLAR

Tablo 12. Takiplerde ex olma durumuna göre olguların cinsiyet ve ek hastalıklarının dağılımı

Değişkenler	Genel sağkalım				p
	Yaşayan (n=125)		Ex (n=75)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet					
Kadın	61	48,8	33	44,000	0,510
Erkek	64	51,2	42	56,000	
DM					
Yok	87	69,6	53	70,700	0,873
Var	38	30,4	22	29,300	
HT					
Yok	67	53,6	44	58,700	0,485
Var	58	46,4	31	41,300	
KOAH					
Yok	115	92,0	69	92,000	1,0
Var	10	8,0	6	8,000	
Astım					
Yok	118	94,4	71	94,700	0,936
Var	7	5,6	4	5,300	
KBY					
Yok	118	94,4	66	88,000	0,106
Var	7	5,6	9	12,000	
SVO					
Yok	117	93,6	67	89,300	0,282
Var	8	6,4	8	10,700	
Alzheimer					
Yok	121	96,8	69	92,000	0,132
Var	4	3,2	6	8,000	
İKH					
Yok	89	71,2	50	66,700	0,500
Var	36	28,8	25	33,300	
Malignite					
Yok	113	90,4	51	68,000	<0,001
Var	12	9,6	24	32,000	

İKH: İskemik kalp hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay

Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

Takipler sonunda sağ kalan olgularla karşılaştırıldığında, ex olanlar arasında malignite sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,001$).

Tablo 13. Takiplerde ex olma durumuna göre olguların yaşı ve klinik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler	Genel sağkalm		p
	Yaşayan (n=125)	Ex (n=75)	
Yaş (yıl)	65,06 ± 15,36	73,59 ± 15,75	<0,001
SKB (mmHg)	126,91 ± 24,75	130,68 ± 29,77	0,505
DKB (mmHg)	73,66 ± 14,13	74,2 ± 17,14	0,704
Nabız (/dk)	93,06 ± 15,14	97,2 ± 19,46	0,117*
SatO2	91,05 ± 5,23	89,32 ± 7,65	0,252
Ateş (°C)	36,91 ± 0,74	36,83 ± 0,59	0,919
GKS	14,26 ± 2,1	13,27 ± 3,29	0,001
SS (/dk)	24,43 ± 6,92	23,53 ± 7,99	0,249
EtCO2 (mmHg)	28,9 ± 6,46	24,72 ± 6,45	<0,001
IPI	6,22 ± 1,81	5,24 ± 1,81	<0,001

DKB: Diastolik kan basıncı, EtCO2: End tidal karbondioksit, GKS: Glaskow koma skalası, IPI: Integrated pulmonary index, SatO2: Oksijen saturasyonu, SKB: Sistolik kan basıncı, SS: Solunum sayısı, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

*Karşılaştırmada bağımsız örneklemeler (Student's) t testi kullanılmıştır. Diğer karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Takipler sonunda sağ kalanlarla karşılaştırıldığında, ex olanların yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla, GKS, EtCO2 ve IPI değeri anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0,05$).

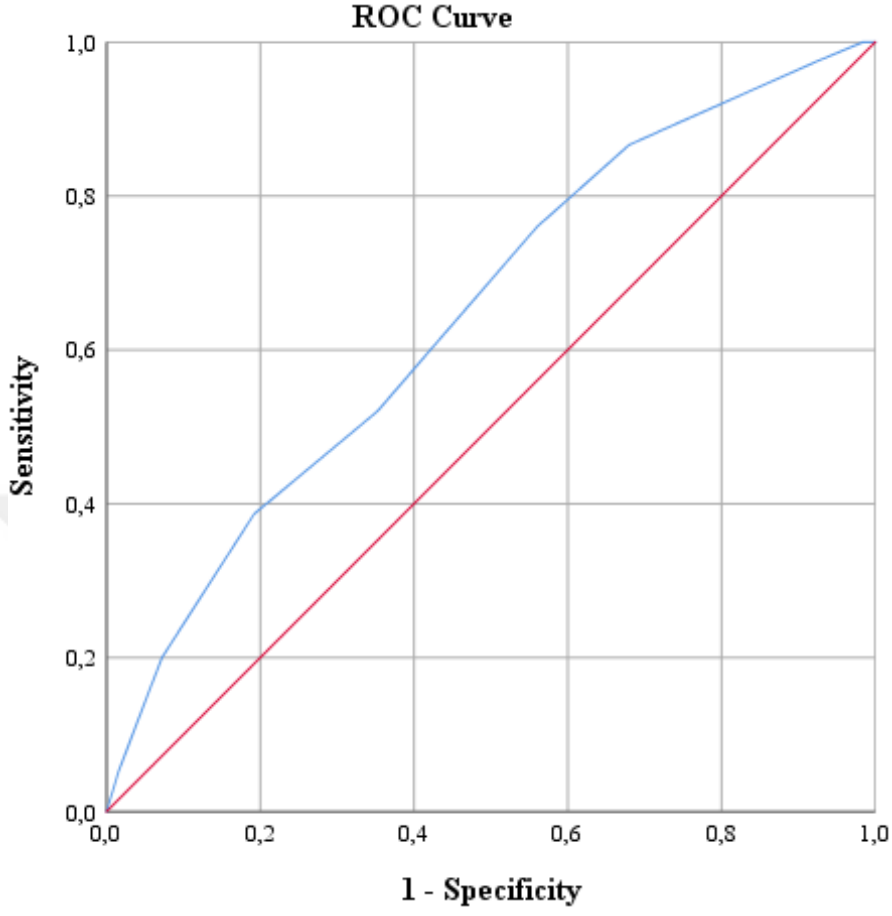
Tablo 14. Genel mortaliteyi öngörmede bağımsız risk faktörleri (lojistik regresyon, backward stepwise, step 2)

Değişkenler	OR [%95GA]	<i>p</i>
Yaş	1,041 [1,017 - 1,065]	0,001
Malignite	5,132 [2,195 - 12,001]	<0,001
GKS	0,870 [0,770 - 0,984]	0,026
EtCO2	0,913 [0,866 - 0,963]	0,001

Bağımlı değişken: Genel sağkalım, Nagelkerke R2: 0,307, $p < 0,001$

GKS: Glaskow koma skalası, EtCO2: Endtidal karbondioksit

Univariate analizlerde anlamlı çıkan parametrelerin dahil edildiği multivariable lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, yaş (OR: 1,041 [1,017 - 1,065]), malignite varlığı (OR: 5,132 [2,195 - 12,001]), GKS skoru (OR: 0,870 [0,770 - 0,984]) ve EtCO2 değeri (OR: 0,913 [0,866 - 0,963]) takiplerde mortalite açısından bağımsız risk faktörleriydi. Modele dahil edilen IPI ise anlamlı değildi ($p=0,332$).



Şekil 5. Takiplerde mortaliteyi öngörmeye ait IPI değerine ait ROC eğrisi grafiği

Yapılan ROC analizi sonucuna göre, IPI değerinin <7 kesim noktasında %76,0 sensitivite ve %44,0 spesifite ile genel mortaliteyi öngörebildiği belirlendi (AUC: 0,646 [%95GA: 0,568 - 0,724], $p < 0,001$).

Tablo 15. İlk 3 gün içinde ex olan, 3-28 gün içinde ex olan ve 28.günün sonunda sağkalan olgular arasında IPI skorunun karşılaştırılması

	İlk 3 günde ex (n = 5)	3-28 günde ex (n =54)	28. gün sonunda sağ kalan (n = 141)
IPI	4,4 ± 2,07	5,13±1,81	6,18±1,8
p	3gün vs 3-28gün ex olanlar arası karşılaştırma, $p = 1,0$		
	3gün vs 28 gün sonunda sağ kalanlar karşılaştırma, $p = 0,166$		
	3-28 gün ex vs sağ kalanlar karşılaştırma, $p = 0,002$		

IPI: Integrated pulmonary index

IPI ortalaması ilk 3 gün içerisinde ex olanlar arasında $4,4 \pm 2,07$, 3-28 gün içinde ex olanlarda ise $5,13 \pm 1,81$. İlk üç gün içerisinde ex olanlarla karşılaştırıldığında 3-28 gün arasında ex olanların arasında IPI skoru bakımından anlamlı fark yoktu ($p = 1,0$). İlk üç gün içerisinde ex olanlarla karşılaştırıldığında, 28 gün sonunda sağ kalanlar arasında IPI skoru anlamlı düzeyde farklı değilken ($p = 0,166$), 3-28 gün içinde ex olanlarla karşılaştırıldığında, 28. gün sonunda sağ kalanların IPI skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p = 0,002$).

5. TARTIŞMA

COVID-19 pandemisinde meydana gelen ölümler ile ilişkili durumları anlamak, alınacak halk sağlığı kararları için çok önemlidir. Bu amaçla birçok rapor yayınlanmıştır ve bu konuda çalışmalar yürütülmeye devam etmektedir. Kliniği ciddi olan COVID-19 hastaları ve mortalite ve morbidite açısından yüksek riske sahip olanlar YBÜ şartlarında takip edilmektedir. YBÜ'ye yatırılması gereken en önemli hasta grubu COVID-19 kaynaklı pnömoni olgularından oluşmaktadır. YBÜ'de hasta takibi için farklı monitörizasyon yöntemleri bulunmaktadır. Hemodinamik parametrelerin monitörizasyonu yanında solunum parametrelerinin monitörizasyonu da önemlidir (15,16). Halen COVID-19 olgularında erken dönemde klinik sonlanımı net olarak öngören bir parametre bulunmamaktadır. COVID-19 kaynaklı pnömoni tanılı olgularda bazı klinik özelliklerin klinik sonlanım ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmada, olguların yaşı, SatO₂, EtCO₂ ve IPI değeri, GKS skoru ve malignite varlığının YBÜ yatış ya da mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğu belirlendi.

Çalışmamızda olgular arasında cinsiyetlerin dağılımı benzer sıklıktaydı ve cinsiyetin COVID-19 kaynaklı pnömoni olgularında klinik sonlanım ile ilişkisinin olmadığı belirlendi. Daha önceki çalışmalarda da çalışmamızla uyumlu olarak erkekler ve kadınların COVID-19 ile enfekte olma sıklıkları benzer düzeyde bildirilse de, erkeklerin, daha önceki salgınlar olan SARS 2003 ve Orta Doğu Solunum Sendromu'nun (MERS) özelliğine benzer şekilde, daha ciddi hastalık ve ölüm oranına sahip olduğu bildirilmiştir (99–102). Mi ve ark. çalışmalarında erkeklerde, ≥ 60 yaş hasta grubunda, CRP ve IL-6 düzeyi daha yüksek olanlar arasında mortalite sıklığının daha fazla olduğunu bildirmiştir (103). Şimdiye kadar, COVID-19 olguları arasında gözlemlenen cinsiyet farklılıklarının altında yatan mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. Solunum yolunu tutan viral hastalıklarda genel olarak cinsiyetler arası farklılıkları açıklamak amacıyla öne sürülen mekanizmaların COVID-19 açısından da geçerli olduğu düşünülmektedir. Bu durumun en önemli nedeninin sigara içmek gibi bazı olumsuz davranışların erkeklerde daha sık görülmesi ve bu durumların erkeklerde COVID-19'un daha ciddi kliniğe sahip olması ve olumsuz sonuçları ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (104). Ayrıca cinsiyetler arasında immün sistem cevap

düzeyinin farklı olmasının bu durumun diğer bir açıklayıcısı olabileceği ileri sürülmektedir (101,105,106), Ek olarak, tip II alveolar epitel hücrelerinde Anjiyotensin I dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü erkeklerde kadınlara göre daha fazladır (107,108). ACE2, konakçı hücrelere SARS CoV-2 girişi için çok önemlidir, hedef hücrelere viral bağlanmaya aracılık eden ana reseptördür. Bu nedenle erkeklerde solunum sisteminin COVID-19'a karşı daha savunmasız olduğu ve dolayısıyla erkekler arasında YBÜ yatış ve mortalite sıklığının daha fazla olduğu düşünülmektedir (109). Çalışmamızda ise COVID-19 pnömonili olgularda cinsiyetler arasında klinik sonlanım bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

COVID-19 olgularında klinik tablonun ve sonlanımın önemli bir belirleyicisi olguların yaşıdır. Çalışmamızda olguların yaş ortalaması $68,25 \pm 16,01$ yıldır. Ayrıca olguların yaşının hem YBÜ'ye yatış hem de mortalite ile ilişkili olduğu belirlendi. Çalışmamızın sonucu daha önce yapılan birçok çalışmayı destekler niteliktedir. Demir ve İlhan'ın Türkiye'de gerçekleştirdiği bir çalışmada acil servise başvuran COVID-19 pnömonili hastalarda ortalama yaş $50,78 \pm 16,75$, ölenlerde ise $72,67 \pm 15,73$ saptanmış, yaşın artışının 30 günlük mortalite açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (110). Brandão Neto ve arkadaşları acil serviste COVID-19 pnömonili hastalarda ortalama yaş $59,2 \pm 16,8$ olarak bulmuş; çalışmamızla benzer olarak yaş ile mortalite ve YBÜ yatışı arasında anlamlı ilişki saptamıştır (111). Davarpanah ve ark. COVID-19 pnömonili olguların sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında yaşın artışının hastane içi ölüm ve mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (112). Gong ve ark. 100 COVID-19 pnömoni olgusunun klinik sonuçlarını inceleyerek yaşın artışının (>67) COVID-19 pnömoni kliniğinin daha şiddetli olması ve hastalığın olumsuz sonuçları ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (113). COVID-19'da bazı klinik ve laboratuvar faktörlerinin ciddi hastalık ve ölümle ilişkili olduğunun belirtildiği iki farklı çalışmada, olgularda yaşın artışının (≥ 65 yaş), akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişimi ve ölüm için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (114,115). Çin'de 191 COVID-19 hastasını içeren ve hastaneye yatış sırasında ölümcül COVID-19'un öngörülmesinde bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, ileri yaş, başvuruda kaydedilen serum d-dimer düzeyi ve SOFA skorunun anlamlı öngörücüler olduğu bildirilmiştir (114). ABD'de YBÜ'ye kabul edilen 121 hastanın sonuçlarına göre, ölenlerin %80'inin

65 yaşın üzerinde olduğu belirtilmiştir (116). Mi ve. arkadaşları yaşlı hastaların daha genç hastalara kıyasla daha ktu bir sağkalım sonucuna sahip olduğunu ortaya koymuştur (103). Çalışmamızın sonuçları önceki çalışmalarla tutarlıdır. Yaşlılar arasında daha ktu klinik sonuçların nedeni, yaşlı hastaların beslenme durumunun ve bağışıklık fonksiyonunun nispeten zayıf olması ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun da bağışıklık savunma fonksiyonunun hasar görmesine, kliniğin daha ciddi pnömoniye dnuşmesine ve dolayısıyla ölüm riskinin artmasına neden olabileceği belirtilmiştir (117,118). Ayrıca yaşlı grupta lökosit, CRP, IL-6 ve tüberküloz gibi diğer risk faktörlerinin genç gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu, koruyucu faktörler olan albümin ve lenfosit sayısının ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bağışıklık fonksiyonunun albümin ve lenfosit ile pozitif ilişkili olduğu dikkate alındığında, genç hastaların daha iyi bir sağkalım sonucuna sahip olmaları beklenmektedir (117,118). Diğer bir neden olarak ise özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve kronik solunum rahatsızlıkları olmak üzere, COVID-19 hastalığında ktu prognoz ile ilişkili olduğu bilinen komorbiditelerin yaşlı hastalarda daha yaygın olmasının yaşlılarda artan mortalite ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu komorbiditeler, yaşlı hastalarda şiddetli pnömoniye ve ARDS gelişimine katkıda bulunarak olumsuz klinik sonlanıma zemin hazırlayabilmektedir (119). Çalışmamızın sonuçları da önceki çalışmalarla uyumlu olarak yaşın diğer değişkenlerden bağımsız olarak YBÜ yatışı ve mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda olgular arasında saptanan en sık komorbiditeler %44,5 hipertansiyon, %30,5 iskemik kalp hastalığı ve %30 diabetes mellitustu. Daha önce yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında ek hastalıkların mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yu ve ark. en az bir komorbiditesi olan hastaları ktu klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (120). Gold ve ark. COVID-19 ve ek hastalıklar isimli sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında bu konuda yayınlanan 33 çalışmanın sonuçlarını değerlendirmişler, genel olarak COVID-19 olgularında en sık eşlik eden kronik hastalığın %40,8 ile hipertansiyon olduğunu bildirmiştir. Pnömonili olgularda hipertansiyon sıklığının %47,7, fatal olgularda ise %74,4 olduğunu bildirmiştir. Hipertansiyonun ardından ise diabetes mellitus ve solunum yolu hastalıklarının geldiğini belirtmişlerdir (121). Benzer bir sistematik derleme ve meta-analizde de kliniği daha ciddi olan COVID-19 olgularında

hipertansiyon, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve diabetes mellitus sıklığında artmış olduğu rapor edilmiştir (122). Turan ve arkadaşları COVID-19 pnömonili olgular arasında %54,2 hipertansiyon, %24,4 kronik kalp hastalığı, %21,2 kronik akciğer hastalığı, %11,5 diabetes mellitus sıklığı rapor etmişlerdir (123). Artero ve arkadaşlarının 10.238 COVID-19 pnömonili hastanın dahil edildiği çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında, en sık karşılaşılan kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, diabetes mellitus ve KOAH olarak bulunmuştur (124). Özellikle yaşlılarda daha fazla sıklıkta görülen kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kronik solunum yolu hastalığı gibi komorbiditeleri olan hastalarda vaka ölüm oranının daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (125). Çalışmamızda değerlendirilen hastalarda da hipertansiyon, kalp hastalıkları ve diabetes mellitus literatüre benzer olarak eşlik eden kronik hastalıklar içinde ilk sıralarda yer almaktadır (111,126,127).

Çalışmamızda olguların %11,5'i taburcu oldu, %65'i servise, %23,5'i YBÜ'ye yatırıldı. Olguların %2,5'inin üçüncü günde, %29,5'inin 28. günde, %37,5'inin ise genel takipler sonunda ex olduğu belirlendi. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda COVID-19 hastalarının klinik sonlanımına dair sonuçlar yayınlanmıştır. Türkiye'de yürütülen kapsamlı bir kohort çalışmasında Kokturk ve ark. 26 merkezden toplan 1500 COVID-19 olgusunun takip sonuçlarını yayınlamışlar, COVID-19 kaynaklı pnömoni tanılı 1144 olgunun %5,4'ünün, ciddi kliniğe sahip pnömoni olgularının ise %21,7'sinin ex olduğunu rapor etmişlerdir (128). İspanya'da yürütülen ve 14 farklı merkezden 12.126 COVID-19 pnömonisi tanılı olgunun sonuçlarının yayınlandığı kohort çalışmasında, olguların %,77,5'inin hastaneye yatırıldığı, bunların %6,3'ünün YBÜ'ye yatışının yapılabildiği, YBÜ'ye yatırılanların %34'ünün, hastaneye yatırılanların %20'sinin, taburcu edilenlerin ise %1,4'ünün, toplamda ise olguların %16,7'sinin ex olduğunu rapor etmişlerdir (129). Mahendra ve ark. ise çalışmalarında ciddi kliniğe sahip COVID-19 pnömonili olgular arasında mortalite sıklığının %54,6 olduğunu, hafif-orta kliniğe sahip olgularda ise bu oranın %5 olduğunu belirtmişlerdir (130). Çalışmamızda olguların klinik ciddiyeti gruplandırılmamış olsa da, genel olarak saptanan YBÜ yatış ve mortalite sıklığının önceki çalışmalara benzer düzeyde olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda olguların ortalama SatO2 değeri %90,4 ± 6,28 idi. Ayrıca olguların başvuruda kaydedilen SatO2 değeri YBÜ'ye yatış açısından bağımsız bir

risk faktörü olarak belirlendi. Bilindiği üzere SatO2 değeri COVID-19 olgularında YBÜ'ye kabul sırasında göz önünde bulundurulması önemli bir değerdir. Bu açıdan çalışmamızın sonucu olan YBÜ'ye kabul edilen olgularda daha düşük SatO2 değerinin şaşırtıcı olmadığı söylenebilir. Bu durum önceki çalışmalarda da benzer olarak gösterilmiştir. Israelsen ve ark. 175 COVID-19 pnömoni olgusunun sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında YBÜ'ye yatırılan olguların SatO2 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (131). Yapılan bir çalışmada Davarpanah ve ark. COVID-19 olgularında SpO2 değerinin %88'in altında olmasının kötü bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (112). Genel olarak sağlık otoriteleri tarafından yayınlanan kılavuzlarda, kan oksijenlenmesini değerlendirmede güvenilir olduğu için non-invaziv bir yöntem olan SpO2'nin ya da SatO2'nin ölçümünün, hastaneye sevk, hastaneye kabul ve YBÜ'ye yatış için yüksek riskli hastaları belirlemek amacıyla göz önünde bulundurulması önerilmiştir (132). Ek olarak, ateşli hastalarda SatO2'nin %90'dan az olması, nefes darlığı ve solunum hızının dakikada 30'dan fazla olmasının şiddetli COVID-19 pnömonisinin bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (133). Çalışmamızda da saturasyonun %90'nın altında olması YBÜ'ye yatış ve hastanın mortalitesini gösteren önemli bir parametre olarak tespit edilmiştir. Hastaneye yatırılan hastalarda kaydedilen düşük oksijen saturasyonu hastalarda ciddi COVID-19 pnömonisini tanımlamak için de kullanılmaktadır (134). Bevick ve ark. SatO2'nin toplum kaynaklı pnömonide kötü sonuç için iyi bir sensitiviteye sahip olduğunu ve değerli bir prognostik araç olduğunu göstermiştir (135). Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olarak, COVID-19 pnömonisi olgularının SatO2 düzeyinin klinik sonlanım ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer parametre olguların başvuru GKS skorudur. Buna göre, olguların GKS ortalaması $13,88 \pm 2,65$ idi. Ayrıca olguların GKS skorunun hem YBÜ'ye yatış hem de mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlendi. Zaten kliniklerde olguların ciddiyetinin öngörülmesi amacıyla sıklıkla kullanılan GKS değerinin, olguların klinik sonlanımı ile anlamlı ilişki göstermesi şaşırtıcı bir sonuç değildi. Daha önce yapılan birçok çalışmada da, hastalığın tipi farketmeksizin olguların kötü klinik sonlanımı ile GKS skoru arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Gul ve ark. Pakistan'da yaptıkları çalışmalarında

COVID 19 tanısıyla YBÜ'ye yatırılan olgularda kaydedilen GKS skorunun ex olan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu bildirmiştir (136). Farklı çalışmalarda da COVID-19 tanısı sonrası ex olan olguların başvuru GKS skorunun mortalite açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (137–139). Çalışmamızda saptanan GKS skorunun COVID-19 pnömonili olgularda klinik sonlanımı öngörmesinin daha önceki çalışmaları destekler nitelikte olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın en önemli amacı olguların başvuru sırasında kaydedilen IPI skorunun klinik sonlanım ile olan ilişkisinin değerlendirilmesiydi. Çalışmamızda genel sağ kalımda IPI değeri ortalama $6,22 \pm 1,81$ idi. Olguların IPI skorunun YBÜ'ye yatış açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı. Mortalite için ise anlamlı bulunmadı. Ayrıca belirli kesim noktasında başvuru IPI değerinin YBÜ'ye yatış ve mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde öngörebildiği saptandı. IPI: EtCO₂, solunum hızı, nabız hızı ve SpO₂ parametrelerinin eş zamanlı olarak değerlendirildiği temsili bir parametredir. IPI, hastanın solunum durumunu hızlı bir şekilde değerlendirerek ek klinik değerlendirme veya müdahale ihtiyacını belirleme konusunda fikir verir (99). Bu konuda yapılan birçok çalışmada IPI değerinin eşzamanlı ve dinamik olarak solunum durumunun değerlendirilmesi ve kolay kullanım özellikleriyle tercih edilebilir olduğu gösterilmiştir (18–25). Kaur ve ark. güncel bir çalışmada ekstübasyon sonrası erken dönemde IPI değerinin değerlendirmesiyle re-entübe edilmesi gereken olguların belirlenebildiğini ve daha düşük IPI değerlerinin YBÜ'de mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (140). Diğer bazı çalışmalarda da yazarlar benzer olarak ekstübasyon başarısızlığının gösterilmesinde IPI değerinin kullanılabilir olduğunu vurgulamıştır (141,142). Farklı çalışmalarda IPI'nin kullanılmasının gastrointestinal girişim ve operasyonlarda hipoksinin ve olası komplikasyonların iyi bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (19,143–145). Ayrıca Tekin ve arkadaşları akut koroner sendromlu olgularda IPI değerinin major istenmeyen kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiş, 4 kesim noktasında %83 sensitivite ve %74,3 spesifite ile major istenmeyen kardiyovasküler hastalık görülecek olguları belirleyebildiğini göstermiştir (146). Araştırdığımız kadarıyla COVID-19 kaynaklı pnömoni tanılı olguların klinik özelliklerinin IPI skoruna göre karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan

çalışmamızın sonuçlarının değerli olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızın sonucunda IPI değerinin YBÜ'ye yatış için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve mortaliteyi belirli bir kesim noktasında öngörebildiği belirlendi. IPI değerinin hesaplanmasında kullanılan parametrelerden EtCO₂ ve SpO₂'nin de çalışmamızda YBÜ yatış ve mortalite ile ilişkili olduğu belirlendi. Bu nedenle, bu iki parametre dahil edilerek hesaplanan bir değer olan IPI'nın YBÜ'ye yatışla anlamlı ilişkili olmasının şaşırtıcı bir sonuç olmadığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda olguların EtCO₂ ortalaması $27,33 \pm 6,75$ idi. EtCO₂ değerinin 28 günlük ve genel mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü. EtCO₂'nin normal değeri 35–45 mmHg'dir (147–149). Çalışmamızda değerlendirilen olguların EtCO₂ değerinin beklenildiği üzere normal sınırların altında olduğu görülmüştür. Karaali ve ark. entübe olan COVID-19 olgularının EtCO₂ değerleri ve klinik sonlanımını değerlendirdikleri çalışmalarında, ex olan olgular arasında ölçülen EtCO₂ değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu ve azalan SatO₂ ve EtCO₂ değerlerinin entübe olan COVID-19 olgularında diğer değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca EtCO₂'nin %83 sensitivite ve %79,3 spesifite ile mortaliteyi predikte edebildiğini belirtmiştir (150). Deakin ve ark. hızlı ardışık entübasyon (RSI) kullanılarak entübe edilen travma hastalarında entübasyondan 20 dakika sonra ölçülen EtCO₂ değerinin hastanın sağkalımını öngördüğünü bildirmiştir. Yazarlar, hasta ventilatöre bağlanıp 20 dakika ventile edildikten sonra etkin ventilasyon sağlanırsa hastaların hayatta kalma olasılığının arttığını belirtmişlerdir (151). Benzer şekilde, Grmec ve ark. hastane dışında entübe edilen olguların takibinde kapnografi kullanımının etkili bir yöntem olduğunu belirtmiştir (152). Çalışmamızın sonuçlarının önceki çalışmalarla uyumlu olduğu söylenebilir. EtCO₂ değerindeki azalma, alveolar ölü boşluğun artışı ve hipoventilasyonun bir göstergesidir. Bu durum genellikle intrapulmoner şantın arttığını ve ARDS'yi işaret etmektedir (153,154). COVID-19 pnömonisinin ARDS'ye neden olduğu bilinmektedir (155,156). ARDS amacıyla tedavi edilen olgularda karbondioksit basıncının normal sınırlarda tutulması önerilmektedir (157,158).

Çalışmamızda olguların %18'inin ek olarak malignite tanısı vardı. Ayrıca malignite tanısının diğer değişkenlerden bağımsız olarak 28 günlük ve genel mortalite açısından risk faktörü olduğu belirlendi. Daha önceki çalışmalarda malignite türlerine

ve verilen tedaviye göre COVID-19 olgularında klinik sonlanım ve mortalite durumu incelenmiştir. COVID-19'a ek olarak malignite tanısı olan olguların mortalite sıklığını inceleyen beş çalışmayı değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analizde, Sepandi ve ark. malignite varlığının diğer değişkenlerden bağımsız bir risk faktörü olmadığını belirtmiştir. Çalışmalarında malignitesi olan olguların tedavi ve ek hastalık gibi diğer olumsuz klinik özellikleri nedeniyle klinik sonuçlarında olumsuz olmasıyla ilişkili olabileceğini rapor etmişlerdir (159). Diğer taraftan yapılan birçok geniş kapsamlı sistematik derleme ve meta-analizde ise hematolojik maligniteli COVID-19 olgularının sonuçlarının yayınlandığı farklı çalışmalar genel olarak değerlendirilmiş ve hematolojik maligniteli COVID-19 olguları arasında prognozun daha kötü olduğu, YBÜ'ye yatış ve mortalite sonuçlarının anlamlı olarak daha olumsuz olduğu gösterilmiştir (160,161). Bununla birlikte Jee ve arkadaşları maligniteli COVID-19 olgularında uygulanan sitotoksik ilaçların YBÜ yatış ve mortalite için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmiştir (162). Güncel bir kohortta kemoterapi alan ve almayan maligniteli olguların COVID-19 hastalık sonuçları karşılaştırılmış, aktif olarak tedavi almayan malignite olgularının diğer popülasyona benzer sağkalım sıklığına sahip olduğu, aktif olarak kemoterapi almakta olan olguların ise YBÜ yatış ve mortalite sıklıklarının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda COVID-19'a bağlı gelişen mortalitenin maligniteden ziyade verilen tedavi kaynaklı olduğu belirtilmiştir (163). Çalışmamızda ise olgulara eşlik eden maligniteler türlerine göre gruplanmamıştır. Ayrıca olguların kemoterapi alma durumları değerlendirilmese de malignitenin diğer değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkili bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmanın sonuçları belirli bir dönemde kliniğe başvuran olguları kapsamaktadır, sonuçlarımızın genellenebilirliği bu açıdan yorumlanmalıdır. Çalışmamızda IPI ölçümü acil servise başvuru sırasında gerçekleştirilmiştir. IPI anlık vital parametrelerden etkilenen bir değer olduğundan, acil servisteki birinci basamak tedavi sonrasında vital bulgularda gelişecek değişiklik IPI değerinin yükselmesini sağlayabilir. Bu sebeple IPI'nın acil servis nihai sonlanışını öngörmedeki gücünü daha iyi ortaya koyabilmek adına acil servisteki ilk tedavinin ardından farklı zamanlarda yapılacak tekrarlı ölçümler faydalı olabilir. Ayrıca çalışmamızda kişilere acil servise gelmeleri öncesinde yapılan

uygulamalar sorgulanmamıştır. Hastaların acil servise gelmeleri öncesinde yapılan müdahaleler IPI değerinin daha iyi ya da daha kötü olmasına neden olarak sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Son olarak, çalışmamızda COVID-19 pnömonisi tanısı alan ve hastaneye yatışı olan hasta sayısının taburcu olanlara göre daha fazla olması ortalama IPI değerinin düşük saptanmasına ve YBÜ'ye yatış ve mortalite açısından sonuçların hatalı yorumlanmasına sebep olmuş olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızın bulgularına göre, COVID-19 pnömonili olgularda yaş, SatO₂, GKS skoru ve IPI değeri YBÜ'ye yatış için risk faktörleriyken, yaş, malignite varlığı, GKS skoru ve EtCO₂ değerleri mortalite açısından risk faktörleriydi. IPI değeri 5'in altında olan hastalarda mortalite oranları daha yüksekti. IPI değeri 7'nin altında olanlarda ise yoğun bakım yatış ihtimali artmaktaydı. Bu nedenle COVID-19 pnömonili hastalarda IPI değeri ölçülerek hastaların yoğun bakım yatış kararı verilebilir kanaatindeyiz. COVID-19 pnömonili olgularda IPI değeri 3 ün altında müdahale gerektirmesine rağmen çalışmamızda IPI değeri 5'in altında olan hastalarda mortalite riskini azaltmak amacıyla, erken dönemde ve daha hızlı entübasyon kararı alınabileceği düşüncesindeyiz. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Yuen K-S, Ye Z-W, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci.* 2020;10:40.
2. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):271–2.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet] <https://covid19.who.int/> Erişim:30.01.22.
4. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multi-Organ Response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;100618.
5. Rettner R. How does the new coronavirus compare with the flu? *Live Science.* 2020;25.
6. Esakandari H, Afjadi NA, Afjad, JF, Farahmandian N, Miresmaelli SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biological Procedures Online,* 2020;22:19.
7. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(4):2000058.
8. Dancer SJ, Tang JW, Marr LC, Miller S, Morawska L, Jimenez JL. Putting a balance on the aerosolization debate around SARS-CoV-2. *J Hosp Infect.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.05.014>.
9. Baghizadeh FM. What dentists need to know about COVID-19. *Oral Oncol.* 2020;105:104741.
10. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta.* 2020;508:254–66.
11. Lauc G, Markotić A, Gornik I, Primorac D. Fighting COVID-19 with water. *J Glob Health.* 2020;10(1):010344.
12. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature.* 2020; 584: 257–61. 3.
13. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26: 1470–77.
14. World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. [Internet] <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Erişim:1.2.22.
15. Arora S, Singh PM, Goudra BG, Sinha AC. Changing trends of hemodynamic monitoring in ICU - from invasive to non-invasive methods: Are we there yet? *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4:168-177.
16. Smallheer BA. Technology and monitoring patients at the bedside. *Nurs Clin North Am.* 2015;50:257-268.
17. Gozal D, Gozal Y. The Integrated Pulmonary Index: Validity, Safety and Application in the Pediatric Population. *Proceedings of the 2009 Annual Meeting of the American Society Anesthesiologists.* 2009;1:390.
18. Restrepo RD, Otaibi AA, Wittnebel L, Shammari YA, Ismaeil T. Correlation between ABG parameters and the integrated pulmonary index in a medical-surgical ICU in

- saudi arabia. *Anesthesia and Analgesia* 2013;117:54-55.
19. Garah J, Adiv OE, Rosen I, Shaoul R. The value of Integrated Pulmonary Index (IPI) monitoring during endoscopies in children. *J Clin Monit Comput.* 2015;29:773-778.
 20. Berkenstadt H, Ben-Menachem E, Herman A, Dach R. An evaluation of the Integrated Pulmonary Index (IPI) for the detection of respiratory events in sedated patients undergoing colonoscopy. *J Clin Monit Comput.* 2012;26:177-181.
 21. Kumar V, Taft A, Johnson S, Herrington R, Castresana M. Progressive Evaluation of IPI During Spontaneous Breathing Trials in Medical and Surgical Patients. *Proceedings of the 2013 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists.* 2013;A4237:8.
 22. Sabbatani P, Mantovan R. Electrical cardioversion of atrial fibrillation: evaluation of sedation safety with midazolam by means of EtCO₂, and IPI algorithm analysis. *Int J Cardiol.* 2013;169:430-432.
 23. van der Schier R, Roozkrans M, van Velzen M, Dahan A, Niesters M. Opioid-induced respiratory depression: reversal by non-opioid drugs. *F1000Prime Rep.* 2014;6:79.
 24. Kuzkov VV, Gaidukov KM, Fot EV, et al. Integrated pulmonary index reflects respiratory function after elective coronary artery bypass grafting: 5AP4-5. *European Journal of Anaesthesiology* 2011;28:78.
 25. Kuzkov V, Fot E, Gaidukov K, Neverova M, Kirov M. IPI is associated with duration of postoperative respiratory support after coronary artery bypass grafting and body mass index: 5AP4-6. *European Journal of Anaesthesiology.* 2015;29:90.
 26. Palese P. Influenza: old and new threats. *Nat Med* 2004;10(12):S82-7.
 27. Mutreja A, Kim DW, Thomson NR, Connor TR, Lee JH, Kariuki S, et al. Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic. *Nature* 2011;477:462-5.
 28. Bramanti B, Dean KR, Walløe L, Chr. Stenseth N. The third plague pandemic in Europe. *Proc Biol Sci.* 2019;286:20182429.
 29. [İnternet] UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics - 2019 fact sheet <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> Erişim Tarihi: 05.05.2021.
 30. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-8.
 31. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362:1353-8.
 32. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270-3.
 33. [İnternet] WHO. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> Erişim Tarihi: 05.05.2021.
 34. [İnternet] T.C. Sağlık Bakanlığı. Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/> Erişim Tarihi: 05.05.2021.
 35. [İnternet] T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık Bakanı Basın Bildirileri <https://www.saglik.gov.tr/TR,3187/basin-merkezi.html> Erişim Tarihi: 05.05.2021.
 36. [İnternet] WHO. COVID-19 vaccines

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines> Erişim Tarihi: 05.05.2021.

37. Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Am J Otolaryngol*. 2020:102474.
38. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74.
39. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3).
40. Hou H, Wang T, Zhang B, Luo Y, Mao L, Wang F, et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Transl Immunol*. 2020;9(5):e01136.
41. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Ind J Pediatr*. 2020;87(4):281–6.
42. Jacofsky D, Jacofsky EM, Jacofsky M. Understanding Antibody Testing for COVID-19. *J Arthroplasty*. 2020.
43. Ujike M, Taguchi F. Incorporation of spike and membrane glycoproteins into coronavirus virions. *Viruses*. 2015;7(4):1700–25.
44. Comas-Garcia M. Packaging of Genomic RNA in Positive-Sense Single- Stranded RNA Viruses: A Complex Story. *Viruses*. 2019;11(3):253.
45. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;S1684–182(20):30082–7.
46. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020; 25(3):278–80.
47. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(5):105951.
48. Letko M, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β -coronaviruses, including 2019-nCoV. *bioRxiv*. 2020:2020.01.22. 915660.
49. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog*. 2018;14(8):e1007236.
50. Millet JK, Kien F, Cheung CY, Siu YL, Chan WL, Li H, et al. Ezrin interacts with the SARS coronavirus Spike protein and restrains infection at the entry stage. *PLoS One*. 2012;7(11):e49566.
51. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. [Internet]. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> Erişim:3.3.2022.
52. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*. 2020;295(1):210–7.
53. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 33(6):1007-14.
54. Belen-Apak FB, Sarıalioğlu F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID- 19:

- possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/ thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 50(2):278-80.
55. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–2.
 56. Campbell RA, Schwertz H, Hottz ED, Rowley JW, Manne BK, Washington AV, et al. Human megakaryocytes possess intrinsic antiviral immunity through regulated induction of IFITM3. *Blood*. 2019;133(19):2013–26.
 57. Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol*. 2020.
 58. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 2020;215:108448.
 59. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):54–67.
 60. Han Y, Du J, Su H, Zhang J, Zhu G, Zhang S, et al. Identification of Diverse Bat Alphacoronaviruses and Betacoronaviruses in China Provides New Insights Into the Evolution and Origin of Coronavirus-Related Diseases. *Front Microbiol*. 2019;10:1900.
 61. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol*. 2020.
 62. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients. *Biol Reprod*. 2020:ioaa050.
 63. Rahimi F, Talebi Bezmin Abadi A. Challenges of managing the asymptomatic carriers of SARS-CoV-2. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101677.
 64. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–10.
 65. Zhu H, Rhee JW, Cheng P, Waliany S, Chang A, Witteles RM, et al. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(5):32.
 66. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? *Basic Res Cardiol*. 2020;115(3):31.
 67. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;S0889–1591(20):30357–3.
 68. Wu X, Wu W, Pan W, Wu L, Liu K, Zhang H-L. Acute necrotizing encephalopathy: an underrecognized clinicoradiologic disorder. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:792578.
 69. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–9.
 70. Ding S, Liang TJ. Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen with Potential Fecal-Oral Transmission: A COVID-19 Virological and Clinical Review. *Gastroenterology*. 2020:S0016-5085(20)30571-0.
 71. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, et al. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With

- COVID-19. *Kidney Int Rep* 2020; 5:935.
72. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–38.
 73. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle. *Am J Kidney Dis.* 2020;S0272–6386(20):30618–1.
 74. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a COVID-19 test result. *BMJ.* 2020; 369:1808.
 75. Kumleben N, Bhopal R, Czypionka T, et al. Test, test, test for COVID-19 antibodies: the importance of sensitivity, specificity and predictive powers. *Public Health.* 2020;185:88-90.
 76. Bhopal R. The burning building: recruiting recovered COVID-19 patients to the frontline by issuing certificates and offering voluntary registration. *BMJ.* 2020; 368:1101.
 77. PHE. Evaluation of Roche Elecsys Anti- SARS-CoV-2 serology assay. [Internet] https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/886159/PHE_Evaluation_of_Roche_Elecsys_anti_SARS_CoV_2.pdf.
 78. PHE. Evaluation of the Abbott SARS-CoV-2 IgG for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies. [Internet] https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/886158/PHE_Evaluation_of_Abbott_SARS_CoV_2_IgG.pdf.
 79. Patel R, Babady E, Theel ES, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio.* 2020;11(2):e00722-20.
 80. Mathuria JP, Yadav R, Rajkumar. Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 – A review of current methods. *J Infect Public Health.* 2020;13(7):901-5.
 81. Aydoğan S, Dinç B. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Açısından SARS-CoV-2. *Turkish Journal of Pediatric Disease.* 2020:18-25.
 82. Altındış M, Toptan H. SARS CoV 2 Laboratuvar Tanısı, *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2020;1(Özel Sayı):76-84.
 83. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027-34.
 84. Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi. Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri 17-27p. 2020.
 85. Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6):e00512-20.
 86. Burbelo PD, Riedo FX, Morishima C, et al. Sensitivity in Detection of Antibodies to Nucleocapsid and Spike Proteins of SARS Coronavirus 2 in Patients With Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases.* 2020;222(2):206-13.
 87. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(6):845-8.
 88. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2: a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(3):483-99.

89. Durmaz B. COVID-19 Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı YIU Saglik Bil Derg. 2020;1:12–17.
90. WHO. Types of Vaccine. Module 1: Introduction to Vaccine Safety. [Internet] <http://vaccine-safety-training.org/types-of-vaccine-overview.html> Erişim: 5.9.2021.
91. Haque A, Pant AB. Efforts at COVID-19 Vaccine Development: Challenges and Successes, Vaccines. 2020;8(4):739.
92. Kahraman EP, Altındış M. COVID-19 Aşıları; Pandemide Sona Doğru?, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):240-249.
93. Ronen M, Weissbrod R, Overdyk FJ, Ajizian S. Smart respiratory monitoring: clinical development and validation of the IPI™ (Integrated Pulmonary Index) algorithm. Journal of Clinical Monitoring and Computing. 2017;31:435–442.
94. Overdyk FJ, Carter R, Maddox RR, et al. Continuous oximetry/capnometry monitoring reveals frequent desaturation and bradypnea during patient-controlled analgesia. Anesth Analg. 2007;105:412–8.
95. D'Arcy Y. Turning the tide on respiratory depression. Nursing. 2013;43(9):38–45.
96. Weinger MB. Dangers of postoperative opioids. Anesth Patient Saf Found Newsl. 2006-2007;21:61–88.
97. Jarzyna D, Jungquist CR, Pasero C, et al. American Society for Pain Management Nursing guidelines on monitoring of opioid-induced sedation and respiratory depression. Pain Manag Nurs. 2011;12(3):118–45.
98. Turan G, Kulplay Y, Karip C, Koksall C, Akın C, Akgun N. Integrated Pulmonary Index: A New Strategy for Respiratory Patients Evaluation. Int J Anesthetic Anesthesiol. 2016;3:042.
99. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. Front Public Health. 2020;8:152.
100. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. J Immunol. 2017;198:4046–4053.
101. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. Aging (Albany NY) 2020;12:10087–10098.
102. Alghamdi IG, Hussain II, Almalki SS, et al. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of health. Int J Gen Med. 2014;7:417–423.
103. Mi J, Zhong W, Huang C, Zhang W, Tan L, Ding L. Gender, age and comorbidities as the main prognostic factors in patients with COVID-19 pneumonia. Am J Transl Res. 2020;12(10):6537–6548.
104. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. Tob Induc Dis. 2020;18:20.
105. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Int J Mol Sci. 2020;21:3474.
106. Ambrosino I, Barbagelata E, Ortona E, Ruggieri A, Massiah G, Giannico OV, Politi C, Moretti AM. Gender differences in patients with COVID-19: a narrative review. Monaldi Arch Chest Dis. 2020;90.

107. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. medRxiv. 2020.
108. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. medRxiv. 2020.
109. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–273. doi:10.1038/s41586-020-2003-4
110. Demir MC, Ilhan B. Performance of the PMEWS, STSS and Confusion, Uremia, Respiratory rate, Blood pressure and age ≥ 65 (CURB-65) score among patients with COVID-19 pneumonia in an emergency department triage setting. *Sao Paulo Med J*. 2021;139(2):170-7.
111. Brandão Neto RA, Marchini JF, Marino LO, et al. Emergencia USP Covid group. Mortality and other outcomes of patients with coronavirus disease pneumonia admitted to the emergency department. *PLoS One*. 2021;16(1):e0244532.
112. Davarpanah AH, Asgari R, Moharamzad Y, et al. Risk Factors for Poor Outcome in Patients with Severe Viral Pneumonia on Chest CT during the COVID-19 Outbreak: a Perspective from Iran. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;2:1366–13.
113. Gong J, Dong H, Xia Q, et al. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. *BMC infectious diseases*. 2020;20(1):1-7.
114. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
115. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1–11.
116. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343–6.
117. Zhang Y, Ding J, Ren S, et al. Intravenous infusion of human umbilical cord Wharton’s jelly-derived mesenchymal stem cells as a potential treatment for patients with COVID-19 pneumonia. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11:207.
118. Li Y, Deng W, Xiong H, et al. Immune-related factors associated with pneumonia in 127 children with coronavirus disease 2019 in Wuhan. *Pediatr Pulmonol*. 2020.
119. Villar J, Pérez-Méndez L, Basaldúa S, et al. A risk tertiles model for predicting mortality in patients with ARDS: age, plateau pressure, and P(aO₂)/F(IO₂) at ARDS onset can predict mortality. *Respir Care*. 2011;56(4):420–8.
120. Yu HQ, Sun BQ, Fang ZF, et al. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2020;56:2001526.
121. Gold MS, Sehayek D, Gabielli S, et al. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medicine*. 2020;132(8):749-755.
122. Cheng S, Zhao Y, Wang F, et al. Comorbidities’ potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(12):e24971.

123. Turan O, Mirici A, Akçalı SD, et al. Characteristics of hospitalised COVID-19 patients and parameters associated with severe pneumonia. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(11):e14786.
124. Artero A, Madrazo M, Fernández-Garcés M, et al. SEMI-COVID-19 Network. Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2021;36(5):1338-45.
125. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA* 2020;323(13):1239-1242.
126. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020;127:104357.
127. Ucan ES, Ozgen Alpaydin A, Ozuygur SS, et al. DEU COVID Study Group. Pneumonia severity indices predict prognosis in coronavirus disease 2019. *Respir Med Res*. 2021;79:100826.
128. Kokterk N, Babayigit C, Kul S, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. *Respiratory Medicine*. 2021;183:106433.
129. Rodríguez JRM, Romero JG, Ortiz JMP, et al. Characteristics and Risk Factors Associated With Mortality in a Multicenter Spanish Cohort of Patients With COVID-19 Pneumonia. *Archivos de Bronconeumología*. 2021;57(2):34-41.
130. Mahendra M, Nuchin A, Kumar R, Shreedhar S, Mahesh PA. Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia — a retrospective study. *Advances in Respiratory Medicine*. 2021;89(2):135-144.
131. Israelsen SB, Kristiansen KT, Hindsberger B, et al. Characteristics of patients with COVID-19 pneumonia at Hvidovre Hospital, March-April 2020. *Dan Med J*. 2020;67(6):A05200313.
132. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):e11–e2.
133. Pennica A, Conforti G, Falangone F, et al. Clinical management of adult coronavirus infection disease 2019 (COVID-19) positive in the setting of low and medium intensity of care: a short practical review. *Sn Compr Clin Med*. 2020;2:694–9.
134. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:656–7.
135. Bewick T, Greenwood S, Lim WS. What is the role of pulse oximetry in the assessment of patients with community-acquired pneumonia in primary care? *Prim Care Respir J*. 2020;19(4):378–82.
136. Gul N, Usman U, Ahmed U, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with COVID-19 pneumonia admitted to an intensive care unit in Faisalabad, Pakistan. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75;6:e14152.
137. Xiong W, Lu L, Zhang B, et al. Association of consciousness impairment and mortality in people with COVID-19. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2021;144(3):251-259.
138. Joufroy Ri Brami E, Scannavino M, et al. Association between prehospital shock index and mortality among patients with COVID-19 disease. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2022.
139. Bagheri SR, Abdi A, Benson J, et al. The significant impact of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) on in-hospital mortality of elderly patients with moderate to severe

- traumatic brain injury. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2021;93:241-246.
140. Kaur R, Vines DL, Patel AD, Robies RL, Balk RA. Early Identification of Extubation Failure Using Integrated Pulmonary Index and High-Risk Factors. *Respiratory Care*. 2021;66(10):1542-1548.
 141. Kaur R, Vines DL, Liu L, Balk RA. Role of integrated pulmonary index in identifying extubation failure. *Respiratory Care*. 2017;62(12):1550-1556.
 142. Godfrey A. Using the Integrated Pulmonary Index to Predict Extubation Failure. 2018.
 143. Riphaut A, Wehrmann T, Kronshage T, et al. Clinical value of the Integrated Pulmonary Index® during sedation for interventional upper GI-endoscopy: A randomized, prospective tri-center study. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(1):45-49.
 144. Ozturk MC, Demiroglu Ö, Abitağaoğlu S, Arı DE. The effect of sevoflurane, desflurane and propofol on respiratory mechanics and integrated pulmonary index scores in laparoscopic sleeve gastrectomy: A randomized trial. *Saudi Medical Journal*. 2019;40(12):123.
 145. Kazancıoğlu L, Batçık Ş. The Role of the Integrated Pulmonary Index in Determining Respiratory Complications in Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Endoscopy Under Sedation. *Middle Black Sea Journal of Health Science*. 2021;404-410.
 146. Tekin E, Ozlu I, Bayraktar M, Can NO, Yilmaz S. Comparison of the integrated pulmonary index with cardiac risk scores in acute coronary syndromes. *Annals Of Clinical And Analytical Medicine*, 2021;12:3.
 147. Çınar O. Capnography use in the emergency department. *Tr J Emerg Med*. 2011;11(2):80–9.
 148. Shah R, Streat DA, Auerbach M, Shabanova V, Langhan ML. Improving Capnography Use for Critically Ill Emergency Patients: An Implementation Study. *J Patient Saf*. 2020:12.
 149. Kupnik D, Skok P. Capnometry in the prehospital setting: are we using its potential? *Emerg Med J*. 2007;24(9):614–7.
 150. Karaali R, Çakır A, Bora ES, Akyol PY, Kavaleci C, Acar H. Evaluation of End Tidal Carbon Dioxide Values in Intubated Patients with COVID-19. *Acta Biomed*. 2022;93(1):e2022032.
 151. Deakin CD, Sado DM, Coats TJ, Davies G. Prehospital end-tidal carbon dioxide concentration and outcome in major trauma. *J Trauma*. 2004;57(1):65–8.
 152. Grmec Š, Križmari M, Mally Š, Koželj A, Špindler M, Lešnik B. Utstein style analysis of out-of-hospital cardiac arrest-Bystander CPR and end expired carbon dioxide. *Resuscitation*. 2007;72(3):404–14.
 153. Krauss B, Hess DR. Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2007;50(2):172–81.
 154. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Critical Care*. 2020;24:154.
 155. Wenlong Y, Tingting W, Bailing J, et al. Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: lessons learnt and international expert recommendations. *Br J Anaesth*. 2020;125(1):28–37.
 156. Yang W, Cao Q, Qin L, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou

- city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020;80(4):388–393.
157. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307:2526–33.
 158. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. The ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the ARDS. *N Engl J Med.* 2000;342:1301–8.
 159. Sepandi M, Taghdir M, Alimohamadi Y, Arashteh S, Hosamirudsari H. Factors Associated with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health.* 2020;49(7):1211–1221.
 160. Kim JS, Lee KH, Kim GE, et al. Clinical characteristics and mortality of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2020;24.22:11926-11933.
 161. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood.* 2020;136(25):2881-2892.
 162. Jee J, Foote MB, Lumish M, et al. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(30):3538-3546.
 163. Chavez-MacGregor M, Lei X, Zhao H, Scheet P, Giordano SH. Evaluation of COVID-19 mortality and adverse outcomes in US patients with or without cancer. *JAMA oncology.* 2022;8(1):69-78.