

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI



**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNE BAŞVURAN COVID 19 HASTALARINDA
MORTALİTEYİ ÖNGÖRME AÇISINDAN LOW-HARM VE NEWS2
SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. YOUSEF MOHAMMAD KHALİL RASHED

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2021



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNE BAŞVURAN COVID 19 HASTALARINDA
MORTALİTEYİ ÖNGÖRME AÇISINDAN LOW-HARM VE NEWS2
SKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. YOUSEF MOHAMMAD KHALİL RASHED

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN PROF. DR. SEDAT KOÇAK

KONYA 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bana yol gösteren, meslek hayatımda bana katkısı olan ve tecrübeleri ile her daim destek olan tez danışmanlığımı yapan Prof. Dr. Sedat KOÇAK'a teşekkür ederim

Asistanlık yaptığım süre boyunca benden yardımlarını esirgemeyen, bilgileri ve tecrübelerini bana öğreten, iyi bir acilci olmama vesile olan kıymetli hocalarım Prof.Dr.Abdullah Sadık GİRİŞGİN ve Doç.Dr.Zerrin Defne DÜNDAR hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince bana büyük desteği olan, her zaman yanımda olan,sabırla ve özveriyle benimle ilgilenen değerli öğretim üyeleri Dr.Mustafa Kürşat AYRANCI ve Dr.Kadir KÜÇÜKCERAN hocalarıma teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Değerli dostum güler yüzlü Dr. Ahmet BUĞRUL'a teşekkür ederim

Beraber çalışırken desteklerini esirgemeyen intörn, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim

Bütün hayatım boyunca sevgileri, destekleri ve bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme teşekkür ederim

Varlığı ile huzur bulduğum sevgili eşim canımın canı Zaina RASHED ve hayatıma anlam katan ve tez yazımı sırasında beni uyutmayan canım oğlum Hamza RASHED'e sonsuz teşekkürler

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: COVID-19 hastalığı Çin'in Wuhan şehrinde başlayarak, 2020 yılında tüm dünyaya yayılarak pandemiye neden olmuştur. Milyonlarca insanın enfekte olduğu ve yüksek mortaliteye sahip bu hastalıkta mortalite öngörüsü büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada COVID-19 tanısı alan hastalarda hastane mortaliteleri NEWS2 ve LOW-HARM skora yöntemleri kullanarak değerlendirilmiştir.

YÖNTEM: Çalışmamıza 01/04/2020 ile 01/11/2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve RT-PCR sonucu ile Covid-19 tanısı konulan hastalar alındı. Hastanede yatarak tedavi gören hastalar demografik değerleri, başvuru semptomları, laboratuvar bulguları, NEWS2 ve LOW-HARM skorları ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar SPSS 25.0 paket programı ile istatistiksel değerlendirmeye tabi tutuldu.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 952 hastanın 744'ü iyileşti (yaş ortalaması 56.9 ± 16), 208'i vefat etti (yaş ortalaması 73.6 ± 11.4). İyileşen hastaların 378(%50,8)'ı kadın, 366(%49,2)'ı erkekti. Vefat eden hastaların 76(%36,5)'ı kadın, 132(%63,5)'ı erkekti. İyileşen hastaların ortalama yatış süresi $8,5 \pm 6$, Vefat eden hastaların $15,5 \pm 10,7$ gün olarak bulundu. Mortaliteyi öngörmede prediktif gösterge olarak LOW-HARM skorunda duyarlılık:0.887 belirleyicilik:0.719 AUC=0.876, $p < 0.001$ ve NEWS2 skorunda duyarlılık:0.696, belirleyicilik 0.754, AUC=0.802, $p < 0.001$ olarak saptandı. LOW-HARM skorunda cut-off değeri > 19.50 , NEWS2 skorunda cut-off değeri $> 3,50$ olarak bulundu.

SONUÇ: Hem LOW-HARM hem de NEWS2 skorlarının mortalite tahmini anlamlı olarak saptandı. Mortalite öngörüsünde LOW-HARM skorunun duyarlılığı (duyarlılık:0.887, belirleyicilik:0.719 AUC=0.876, $p < 0.001$) NEWS2 skorunda belirleyiciliği (duyarlılık:0,696, belirleyicilik:0,754 AUC=0.802, $p < 0.001$) daha yüksek olarak saptandı.

ABSTRACT

AIM OF THE STUDY: COVID-19 disease started in Wuhan city in China and spread all over the world in 2020, causing the pandemic. The mortality prediction is high in this disease, in which millions of people are infected and has a high mortality. In this study, hospital mortality rates in patients diagnosed with COVID-19 were evaluated using NEWS2 and LOW-HARM scoring methods.

MATERIAL AND METHODS: Patients who applied to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital between 01/04/2020 and 01/11/2020 and were diagnosed with Covid-19 with the result of RT-PCR were included in our study. Inpatients were evaluated in terms of demographic values, admission symptoms, laboratory findings, the relationship between NEWS2 and LOW-HARM scores and mortality. NEWS2 and LOW-HARM scores were compared in terms of predicting mortality. The results obtained were subjected to statistical evaluation with the SPSS 25.0 package program.

RESULTS: Of the 952 patients who met the inclusion criteria, 744 were survival (mean age 56.9 ± 16), and 208 were non-survival (mean age 73.6 ± 11.4 years). 378 (50.8%) of the survival patients were female and 366 (49.2%) were male. Of the non-survival patients, 76 (36.5%) were female and 132 (63.5%) were male. The mean length of stay for survival patients was found to be 8.5 ± 6 days, and 15.5 ± 10.7 days for non-survival patients. Sensitivity in LOW-HARM score as predictive indicator for predicting mortality was: 0.887 specificity: 0.719 AUC = 0.876, $p < 0.001$, and NEWS2 score sensitivity: 0.696, specificity 0.754, AUC = 0.802, $p < 0.001$. The cut-off value was found to be > 19.50 in the LOW-HARM score, and the cut-off value as > 3.50 in the NEWS2 score.

CONCLUSION: Both LOW-HARM and NEWS2 scores were found to be significant in predicting mortality. The sensitivity of LOW-HARM score (sensitivity:0.887, specificity:0.719 AUC=0.876, $p < 0.001$) in predicting mortality and specificity of NEWS2 score (sensitivity:0,696, specificity:0,754 AUC=0.802, $p < 0.001$) were found to be higher.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 KORONAVİRÜSLER.....	2
2.2. COVID-19 EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.3. COVID-19 BULAŞ YOLLARI.....	3
2.4.RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.4.1 Enfekte olan kişiye ait risk faktörleri.....	4
2.4.1.1. Yaş	4
2.4.1.2. Cinsiyet.....	4
2.4.1.3. Diyabet.....	4
2.4.1.4. Hipertansiyon	4
2.4.1.5. Kardiyovasküler hastalıklar.....	5
2.4.1.6. Malignite	5
2.4.1.7. Diğer	5
2.4.2. Çevresel faktörler.....	5
2.4.2.1. Kalabalık ortam.....	5
2.4.2.2. Düşük eğitim seviyesi	5
2.4.2.3. Mesleki riskler	6
2.4.2.4. Hayvan teması	6
2.4.3. Viral risk faktörleri.....	6
2.4.3.1. Bulaşabilirlik.....	6
2.4.3.2. Viral evrim	7
2.4.3.3. Viral yük.....	7
2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	7
2.6. LABORATUVAR BULGULARI.....	8
2.6.1. Lökosit.....	8

2.6.2. Lenfosit.....	9
2.6.3. Nötrofil	9
2.6.4. Prokalsitonin	9
2.6.5. C- Reaktif Protein	10
2.6.6. Fibrinojen	10
2.6.7. D-Dimer	10
2.6.8. Ferritin	11
2.6.9. Troponin I.....	11
2.6.10. Laktat Dehidrojenaz	12
2.7. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI.....	12
2.7.1. Direk akciğer grafisi	12
2.7.2. Bilgisayar Tomografi	12
2.7.3. RT-PCR Tarama Sonucu ile Göğüs BT Arasındaki İlişki	13
2.8. TANI	14
2.9.TEDAVİ.....	15
2.9.1. Klorokin / Hidroksiklorokin	15
2.9.2. Favipiravir	16
2.9.3. Lopinavir / Ritonavir	16
2.9.4. Remdesivir	17
2.9.5. Kortikosteroidler.....	17
2.9.6. Antikoagülan	17
2.9.7. IL-6 Reseptör Antagonistleri	18
2.9.8. İntravenöz İmmünglonulin	18
2.9.9. Plazmaferez.....	18
2.9.10. Konvalesan Plazma	18
2.10 SKORLAMA SİSTEMLERİ.....	19
2.10.1 LOW-HARM skoru	19
2.10.2 NEWS2 skoru	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE POPÜLASYONU	21
3.1.1. Dahil edilme kriterler	21
3.1.2. Dışlanma kriterleri.....	22
3.2 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM:	22
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	38

6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42



TABLO DİZİNİ

Tablo 1: LOW-HARM skorlama parametreleri ve anlamlılık değerleri	19
Tablo 2: NEWS2 skorlama parametreleri.....	21
Tablo 3: Hastaların demografik, komorbidite, laboratuvar parametreleri ve mortalite skorlamaları ...	24
Tablo 4: ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi sonuçları	26
Tablo 5: Laboratuvar parametreleri için yapılan Cox Orantısal Hazard Regresyon Modeli.....	37

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Çalışmanın vaka dağılımı	23
--	----

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Yaş Değişkeninin ROC analizi grafiği.....	26
Grafik 2: Prokalsitonin değişkeninin ROC analiz grafiği.....	27
Grafik 3: Troponin I değişkeninin ROC analiz grafiği.....	28
Grafik 4: Üre değişkeninin ROC analiz grafiği	28
Grafik 5: Kreatinin değişkeninin ROC analiz grafiği	29
Grafik 6: C-Reaktif Proteini değişkeninin ROC analiz grafiği.....	29
Grafik 7: Lökosit sayısı değişkeninin ROC analiz grafiği.....	30
Grafik 8: Nötrofil sayısı değişkeninin ROC analiz grafiği	30
Grafik 9: CPK değişkeninin ROC analiz grafiği	31
Grafik 10: AST değişkeninin ROC analiz grafiği.....	31
Grafik 11: Ferritin değişkeninin ROC analiz grafiği	32
Grafik 12: Laktat Dehidrojenaz değişkeninin ROC analiz grafiği	32
Grafik 13: D-dimer değişkeninin ROC analiz grafiği.....	33
Grafik 14: LOW-HARM skoru değişkeninin ROC analiz grafiği.....	33
Grafik 15: NEWS2 skoru değişkeninin ROC analiz grafiği	34
Grafik 16: Nabız değişkeninin ROC analizi grafiği	34
Grafik 17: NLO değişkeninin ROC analiz grafiği.....	35
Grafik 18: Fibrinojen değişkeninin ROC analiz grafiği.....	35
Grafik 19: Laktat değişkeninin ROC analiz grafiği.....	36
Grafik 20: BUN değişkeninin ROC analiz grafiği.....	36
Grafik 21: Yatış Günü değişkeninin ROC analiz grafiği.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2
ALT: Alanin aminotransferaz
ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri
ARDS: Akut respiratuar distres sendromu
AST: Aspartat aminotransferaz
AUC: Area under the curve
BT: Bilgisayarlı tomografi
BUN: Kan üre azotu
COVID-19: Coronavirüs hastalığı-2019
CPK: Kreatin kinaz
DSÖ: Dünya sağlık örgütü
DM: Diyabetes mellitus
HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği
KBY: Kronik böbrek yetmezliği
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH: Laktat dehidrogenaz
LOW-HARM: Lenfopeni, Oksijen saturasyonu, Beyaz kan hücreleri, Hipertansiyon, yaş, renal yaralanma ve miyokard yaralanması
MERS-COV: Ortadoğu solunum yetmezliği ile ilgili koronavirüs
NEWS2: Ulusal erken uyarı skoru
NLO: Nötrofil lenfosit oranı
PCT: Prokalsitonin
RT-PCR: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu
SARS-COV: Şiddetli akut solunum yolu yetmezliği ile ilgili koronavirüs
SKB: Sistolik kan basıncı
USAY skoru: U,uyanık; S,sese yanıt veriyor; A, ağrıya yanıt veriyor; Y, yanıtızsız

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde 2019 sonlarında ortaya çıkıp 3 ay içinde pandemiye dönüşen koronavirus hastalığı bir buçuk yıl içinde yaklaşık 110 milyon kişiyi enfekte etmiş 2.5 milyon kişininde ölümüne neden olmuştur¹. **Corona virus disease, 2019** yılında başlaması nedeni ile koronavirüs 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. İlerleyen dönemde virüs, şiddetli akut solunum yolu yetmezliği sendromu ile ilgili koronavirüs (SARS CoV)'a yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak da adlandırılmıştır². Hastalığın çıkış noktasının çeşitli hayvan türlerinin yiyecek olarak satıldığı Wuhan'daki Huanan Deniz Ürünleri Pazarı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre yarasaların en olası doğal konak olabileceği düşünülmüştür. Ancak kesin kaynak konusunda hala net bir bilgi bulunmamaktadır³.

COVID-19 hastalığı bilindiği kadarıyla insandan insana damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bununla birlikte, enfektif kişilerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıkların diğer kişilerin dolaylı bir şekilde çeşitli yollar ile ağız, burun veya göz mukozasına temas etmesi ile de bulaşabilmektedir. Hastalığın inkübasyon dönemi 2-14 gün arasında değişmektedir. Hücre içine anjiyotensin converting enzim tip-2 (ACE-2) reseptörlerine kendi spike proteinleri ile bağlanarak giriş yapmaktadır⁴. Sistemik inflamatuvar etkisini IL-1, IL-6 and TNF-alfa medyatörler aracılığı ile yapmaktadır. Korona virüs hastalığı; solunum (öksürük, dispne, pnömoni...), kardiyovasküler (akut koroner sendrom, akut kalp krizi, myokardit...), nörolojik (baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, ensefalit...), gastrointestinal (diyare, kusma, karın ağrısı...) sistem olmak üzere birçok sistemi olumsuz etkilemektedir. En sık görülen semptomlar solunum semptomları olan, ateş, öksürük ve dispnedir. Pnömoni ileri dönemlerde, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olup mortalitenin en sık nedenlerindendir^{5,6}.

COVID-19 için hala kesin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavi yöntemleri daha çok semptomatik olarak yapılmaktadır. Viral yayılımı engellemek için antiviral tedaviler, bulaş sonrası ortaya çıkan sitokin fırtınasını engellemek için interlökin antagonistleri, İVİG ve plazmaferez yöntemleri, pasif bağışıklık sağlamak için hastalığı geçirip antikör üreten hastalardan konvalesan plazma transferi gibi yöntemler uygulanmaktadır⁷. Tedavi ve hastalık yönetimi ile ilgili tavsiyeler akut solunum sıkıntısı sendromlu hastaların yönetiminden elde edilen verilere, COVID-19 hastalarında ortaya

ıkan retrospektif verilerine, uzman görüşlerine, SARS-CoV-1 ve MERS-CoV ile kazanılan deneyimlere dayanarak önerilmiştir.

Covid-19 hastalığı nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda çeşitli laboratuvar ve skrlama sistemleri mortalite tahmini için kullanılmaktadır. İleri yaş(>65) ,komorbiditeler (rn. Hipertansiyon, diyabet...), yüksek ateş ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), nötrofili, lenfopeni, C-reaktif protein (CRP), serum ferritin ve pıhtılaşma fonksiyonları ilgili göstergelerin (Protrombin zamanı ve D-dimer) ARDS riskini artırdıkları saptanmıřtır⁸. COVID-19 mortalite öngörmede kullanılan LOW-HARM skrlama sisteminde lenfopeni, oksijen saturasyonu, lökositoz, hipertansiyon, yaş, böbrek fonksiyon göstergeleri ve miyokord hasar göstergeleri (troponin, CPK, myoglobulin), NEWS2 skrlama sisteminde ise solunum sayısı, oksijen saturasyonu, destek oksijen gereksinimi, vücut ısısı, sistolik kan basıncı ve bilinç durumu değerlendirilmektedir. Her iki skorunda COVID-19 hastalarında mortalite öngörüsünde yüksek belirleyiciliğe ve klinik kullanım kolaylığına sahip olduğu gsterilmiştir^{9,10}.

Bu alışmada Covid-19 tanısı ile yatırılan hastalarda prokalsitonin, fibrinojen, ferritin, troponin I, CPK, laktat dehidrojenaz, D-Dimer, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, NLO, hemoglobin, CRP, trombosit sayısı, albümin, ALT, AST, re, kreatinin, bun ve laktat düzeylerinin NEWS2 ve LOW-HARM skorları ile birlikte mortalite n görme oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 KORONAVİRÜSLER

Zoonotik koronavirüsler ilk olarak 1960 yılında, human korovirsler ise 2002 yılında SARS-CoV olarak keşfedildi. Koronavirüsler, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Yüzeylerindeki çubuksu uzantılarına ta yapısına benzediği için Latince de ta manasına gelen “corona” denilmektedir. Bu virüslerde Koronavirüs (talı virüs) olarak isimlendirilmiştir. SARS-CoV ve Suudi Arabistan’da keşfedilen MERS-CoV virüsleri yarasalardan bulaştığı için SARS-CoV-2 virüsünün de yarasalardan bulaştığı tahmin edilmektedir. Koronavirüs genomu dört tane temel protein yapı içermektedir. Bunlar diken (S) membran(M), Zarf(E) ve nkleokapsittir(N). S proteini virusun hücreye tutunmasını ve bulaşın sağlanması da temel rol oynamaktadır¹¹.

2.2. COVID-19 EPİDEMİYOLOJİ

2019 Aralık ayı sonunda Çin Wuhan’da ortaya çıkan ve hızlı bir şekilde epidemiye yol açan SARS-CoV-2 hayvanlardan insanlara geçiş yapan ve insandan insana bulaşan yeni

bir korona virüs olarak ortaya çıktı. Çin dışında ilk vaka 13 Ocak'ta Tayland'da tespit edildi, 23 Ocak'ta Hubei eyaleti karantina altına alındı, 30 Ocak tarihinde de DSÖ tarafından yüksek acil durum ilan edildi. 11 Şubat'ta COVID-19 tanısı konuldu, 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edildi¹².

Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 10 Mart 2020'de saptandı¹². WHO istatistiklerine göre 11 Mart 2021 itibariyle dünyada toplam 117.573.007 vaka görüldü, 2.610.925 ölüme yol açtı, Türkiye'de toplam 402.053 vaka ve 11.145 ölüm bildirildi¹. SARS-CoV-1 ve MERS- CoV'a oranla SARS-CoV-2 daha az virülansa ve daha az mortalite oranlarına sahip; SARS-CoV-1 enfeksiyonun fatalite oranı %10, MERS- CoV enfeksiyonunun %40, COVID-19 hastalığının ise %3 olarak tahmin ediliyor¹³.

SARS'tan farklı olarak COVID-19 hastalarının asemptomatik dönemde bulaştırıcılığının fazla olması ve inkübasyon döneminin daha uzun olması nedeni ile daha fazla bulaşa neden olmaktadır¹⁴. Mortalite oranı daha düşük olmasına rağmen yüksek bulaş oranı nedeni ile daha fazla ölüme neden olmuştur¹⁵

2.3. COVID-19 BULAŞ YOLLARI

SARS-CoV-2 virüsü diğer koronavirüsler gibi zoonotik kaynaklı olduğu düşünülmektedir ancak daha sonra insandan insana bulaş özelliği kazanmıştır. Hastalık esas olarak damlacık yolu ile bulaşmaktadır. COVID-19 hastalığı bilindiği kadarıyla insandan insana damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bununla birlikte, enfektif kişilerin öksürme, hapşıırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıkların diğer kişilerin dolaylı bir şekilde çeşitli yollar ile ağız, burun veya göz mukozasına temas etmesi ile de bulaşabilmektedir. Asıl kaynağın pnömoni olan enfekte kişilerin olduğu düşünülmektedir. Ancak son zamanda yapılan çalışmalarda COVID-19'lu hastaların fekal ve idrar örneklerinde virüs tespit edilmesiyle fekal-oral yol ile de bulaşabileceğini göstermektedir. COVID-19 virüsünün çeşitli yüzeylerden de (asansör düğmesi, kapı kolu...) bulaşabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalara göre koronavirüs damlacık içinde 3-4 saat, karton üzerinde 24 saat, plastik ve çelik üzerinde 2-3 gün kadar yaşayabilmektedir. Hastalığın vertikal yol (süt, vajinal sekresyon) ile bulaşabileceğine dair yeterli kanıt mevcut değildir¹².

2.4.RİSK FAKTÖRLERİ

COVID-19'lu hastalarda viral, çevresel ve enfekte olan kişiye bağlı çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Enfekte olan kişiye ait risk faktörlerinden en önemlileri; yaş,

cinsiyet, komorbidite (diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve malignite), obezite, çevresel risk faktörleri; kalabalık, düşük eğitim seviyesi, mesleki risk (sağlık çalışanları), hayvan teması, viral risk faktörleri ise; bulaşabilirlik, viral evrim, viral yük olarak saptanmıştır¹⁶.

2.4.1 Enfekte olan kişiye ait risk faktörleri

2.4.1.1. Yaş

SARS-COV-2 bütün yaş gruplarını etkilemesine rağmen 14 yaş altındaki kişileri daha az etkilemektedir. Genç kişilerde daha çok asemptomatik olarak seyretmektedir¹². Yaş ilerledikçe virüse bağlı riskte artmaktadır. Yaşlılarda akciğer fonksiyonlarının azalması ve immün sistemin daha az çalışması nedeni ile virüs çoğalması artmakta ve proinflatuvar yanıtın artmasıyla ölüm riski yükselmektedir^{4,17}.

2.4.1.2. Cinsiyet

Erkekler kadınlara göre SARS-COV-2 ye karşı daha sensitiv olmalarından dolayı erkek olmak COVID-19 için risk olarak kabul edilmektedir. İran gibi ülkelerde erkeklerin ev dışı kalabalık ortamlarda daha fazla bulunmaları bulaş riskini arttırmaktadır. Ayrıca daha çok akciğer ve karaciğerde bulunan protein ADAM17, çözünür ACE-2 miktarını arttırarak virüsün hücre içine girişini engeller. Östradiol ADAM17 seviyesini arttırarak virüsün hücre içine girişini engellemektedir¹⁸.

2.4.1.3. Diyabet

Diyabet dünya çapında en sık görülen kronik hastalıklarından biridir. Diyabet immün sistemi baskılamaktadır ve en sık gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Diyabet hastalarında artmış glukoz seviyesine bağlı Th1 hücrelerinde sitokin fonksiyon bozukluğu, oksidatif strese bağlı pulmoner mikroanjipati ve pulmoner inflamasyon COVID-19 hastalarında mortalite arttırıcı sebeplerdendir^{3,4}.

2.4.1.4. Hipertansiyon

Hipertansiyon daha çok genetik alt yapının yaşam stili, diyet ve stres gibi eksternal faktörler ile tetiklendiği bir hastalıktır. Ateroskleroz ve yaş ile birlikte tansiyonda artmaktadır. Yüksek tansiyonu olan hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Muhtemel tansiyon tedavisinde kullanılan losartan gibi ARBs blokerleri ACE2 miktarını arttırarak virüsün hücre içine girişini kolaylaştırdığı düşünülmektedir^{19,20}.

2.4.1.5. Kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler hastalığı olan hastalar COVID-19'a daha duyarlıdır¹⁹.Nedeni miyositlerde ve vasküler fibroblastlarda ACE-2 ekspresyonu ile ilişkilidir. Virüs kalp hücrelerindeki yarattığı hasar mononükleer enflamatuar hücreleri uyarır ve bu durum hastalığı daha da kötüleştirmektedir²¹.

2.4.1.6. Malignite

Kanser, hücrelerin anormal ve kontrolsüz çoğalmasıdır. Bu durum DNA'daki mutasyonlardan, özellikle hasarlı DNA onarım genleri ve proto-onkojenler sorumludur. Kanser hastaları kanserli olmayan bireylere göre hastalıklara daha duyarlıdır. Bağışıklık hücrelerinin büyümesi ve çoğalması malignite ve kemoterapi gibi terapötik tedaviler dolayısıyla zayıflar ve immünsüpresif durum ortaya çıkar. Bu nedenle kanser hastalarının, kanserli olmayanlara göre COVID-19 sonrası kötüleşme riski (%8 -%39) daha yüksektir^{4,22}.

2.4.1.7. Diğer

Hastalıklara bağlı akciğer fonksiyonu, kalp, dolaşım ve bağışıklık sistemlerinin zayıflaması COVID-19 riskini artırabilir. Bu nedenler; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kronik böbrek yetmezliği, yetersiz beslenme, immün yetmezlik, astım, multiple skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis gibi otoimmün hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve kronik karaciğer hastalıkları olarak sıralanabilir^{4,23}.

2.4.2. Çevresel faktörler

2.4.2.1. Kalabalık ortam

SARS-CoV-2 bulaşının en önemli yolu enfekte bir kişinin kalabalık ortamda maskesiz ve tedbirsiz bulunmasıdır. Örneğin; otobüs, metro, tren ve uçak gibi kamu taşıtlarında sosyal mesafe olmaması kontaminasyon için bir risk faktörü olacaktır. Ayrıca marketler, spor yarışmaları ve diğer kalabalık yerler kontaminasyon riskini arttırmaktadır^{16,24}.

2.4.2.2. Düşük eğitim seviyesi

Eğitim düzeyi bulaş zincirinin kesilmesinde önemli bir faktördür. Yeterli eğitim düzeyi olmayan insanlar virüsü bilinçsiz bir şekilde bulaştırabilirler. Örneğin eğitimsiz insanlar dezenfektanları bireyler arasında dağıtarak veya kişisel koruyucu ekipmanlara

(önlük, maske eldiven gibi) temastan sonra yüzeylerde duran virüsü etrafa yayarak bulaş riskini artırabilirler²⁵.

2.4.2.3. Mesleki riskler

COVID-19 bir meslek hastalığıdır. Wuhan' daki deniz ürünleri ve evcil hayvan pazarında çalışan veya pazarı ziyaret eden enfekte insanlar virüsün hızla yayılması neden olmuştur. Hastalığa yakalanma konusunda en hassas grup sağlık sektörü çalışanlarıdır. Çin'de Wuhan şehrinde yapılan bir çalışmada COVID-19 ile başvuran 138 hastadan 40' ı (% 29), sağlık sektörü çalışanı olarak saptanmıştır²³. Sağlık sektörü çalışanları koruyucu ekipmanları kullanmasına rağmen, SARSCoV-2 için risk altındadırlar. Aerosoller ve damlacıklar potansiyel bir bulaş kaynağıdır. Kontaminasyonun en önemli nedenlerinden biri trakeal entübasyondur²⁶. Diğer nedenler arasında derin trakeal aspirasyon, invazif olmayan ventilasyon, manuel ventilasyon, trakeotomi, kardiyopulmoner resüsitasyon ve COVID-19' lu kişilerde oksijen maskelerinin manipülasyonu yer alır²⁷. Diğer mesleki riskler arasında kontamine atıkla uğraşan temizlik personelleri, asemptomatik insanlarla temas riski olan taksi ve otobüs sürücüleri yer alır¹⁶.

2.4.2.4. Hayvan teması

Virüs ara konak tarafından yarasadan insana bulaşır². İnsan dışkısında bulunabilir ve diğer hayvanları enfekte eder²⁸. Enfekte insanlarla temas halindeki kedi, köpek, maymun, sığır ve koyunlarda antikör varlığının saptanması yarasalar gibi rezervuar görevi görmelerine ve insanları enfekte etmelerine neden olabilir¹⁶.

2.4.3. Viral risk faktörleri

2.4.3.1. Bulaşabilirlik

Enfekte insanların sayısı ve bulaş yolları virüsün bulaşmasında önemli faktörlerdir. SARSCoV-2, SARSCoV-1'e göre daha bulaşıcıdır ve R0 (R0<1 bulaşının azaldığını, R0>1 bulaşının arttığını gösterir) değeri 3.28'dir^{25,29}. Virüs aile ve arkadaş ortamı içinde, asemptomatik enfekte olanlar ile temas yoluyla kolayca bulaşır³⁰. Ayrıca kuluçka döneminde de bulaşabilir³⁰. Ek olarak, uzun bir süre teflon, cam, cerrahi eldivenler ve çelik üzerine kalabilir²⁵.

2.4.3.2. Viral evrim

RNA virüslerinin polimerazı, DNA virüslerinin polimerazında bulunan yeniden okuma kapasitesinden yoksundur. Bu da yüksek düzeyde hata oranlarına ve düşük replikatif doğruluğa neden olur. RNA virüslerinin yüksek mutasyon oranı, çevresel değişikliklere kolayca adapte olmalarını sağlasa da, mutasyonların birikmesi temel işlevleri bozduğunda “ölümcül mutajenez” riski de taşır. Smith ve ark. SARS-CoV enfeksiyonu durumunda, yapısal olmayan protein 14'teki bir ekzoribonükleaz alanının (ExoN) virüsü mutagenizden koruyan düzeltme aktivitesi sağladığı saptanmıştır³¹.

2.4.3.3. Viral yük

SARS-CoV-2 reseptörü ACE-2 alt solunum yolu hücrelerinde, ağız ve dil epitel hücrelerinde bulunur²⁰. Virüs, 37 güne kadar viral yayılmaya sahiptir¹⁹. Asemptomatik bir hastadaki virüs yükü ile semptomatik hastalardaki virüs yükü benzerdir. Ancak asemptomatik bireyler semptomatik hastalara göre yaklaşık dört kat daha fazla olmasından dolayı bulaştırmacılık oranları yüksektir³². Vücuda giren yüksek sayıda virüs bağışıklık tepkisi oluşturup şiddetli inflamasyon ve sitokin fırtınasına neden olarak hayati tehlikeye sebep olabilir¹⁸.

2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

COVID-19 için inkübasyon süresi, semptomlarının başlamasından itibaren 4-5 günlük bir süreden 14 güne kadar uzandığı düşünülmektedir. Semptomlar, hastalığın ciddiyetine göre değişebilir. Hastalığın belirti ve semptomları ateş, üşüme ve titreme, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk, miyalji, tat veya koku kaybı, boğaz arası, burun akıntısı, mide bulantısı, kusma ve ishal şeklinde olabilir^{3,4,23}. 1.099 hasta dahil edildiği bir çalışmada, hastanede yatan hastaların %44'ünde (n:483) ateş şikayeti mevcuttu, ancak hastaların %89'unda (n:429) ateş hastane yatışları sırasında yükselmiştir⁴.

Çin'de COVID-19'lu 44.000'den fazla kişiyi dahil eden bir çalışma raporunda; hafif hastalık (pnömoni yok veya hafif pnömoni) %81'inde, şiddetli hastalık (nefes darlığı, hipoksi ve görüntülemeye %50'den fazla akciğer tutulumu) %14'ünde, kritik grup ise (solunum yetmezliği, şok veya çoklu organ sistem disfonksiyonu) %5'inde olarak dağıldığı saptanmıştır. Genel mortalite oranı ise %2,3 olarak değerlendirilmiştir. Kritik grubun ölüm oranı ise %49 olarak saptanmıştır. Çin'deki çocuklar arasındaki hastalık şiddeti yetişkinlerden daha düşük bulunmuştur. Etkilenen çocukların %94'ü asemptomatik, hafif

veya orta derecede hastalığa yakalandığı saptanmış ve %1'den azının kritik hastalığı olduğu görülmüş³³.

Başka bir çalışmada, Wuhan şehrinde 99 tane COVID-19 hastasının %51'inde kronik hastalık olduğu saptanmıştır. Semptomlar ateş (%83), öksürük (%82), nefes darlığı (%31), miyalji (%11), yorgunluk (%9), baş ağrısı (%8), boğaz ağrısı (%5), burun akıntısı (%4), göğüs ağrısı (%2), ishal (%2) ve bulantı ve kusma (%1) şeklinde raporlanmıştır³.

2.6. LABORATUVAR BULGULARI

COVID-19 hastalığı tanısı alan hastalarda laboratuvar parametrelerinin hem mortalite hem de prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda en çok eozinofil ve lenfosit gibi lökosit sayılarında azalma saptanmıştır. Bunun sitokin fırtınasının etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ağır lenfopeni aynı zamanda mortalite ile ilişkili bulunmuştur. COVID-19'da akciğerlere yüksek oranda nötrofilin göç etmesi, dolaşan nötrofil sayısının yüksek olması ve lenfopeninin hastalarda bu kadar belirgin olması nedeni ile NLR önemli bir parametre haline gelmiştir³⁴. Kardiyak zimogram anormallikleri de (LDH %76, CK %13) birçok hastada görülmüştür. CRP ve prokalsitonin enfeksiyon ile ilişkili önemli bir parametredir. CRP ve serum Ferritin düzeyleri korona hastalarında normal aralıktan yüksek saptanmıştır³⁵. Prokalsitonin seviyeleri genellikle ilk başvuruda normaldir. Ancak şiddetli COVID-19'da sekonder bakteriyel enfeksiyonu ortaya çıkabilir ve bu nedenle prokalsitonin değeri artabilir³⁶. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluklarında ağır korona hastalarına eşlik etmektedir ve daha çok multi-organ yetmezliği ile ilişkidir³⁵. COVID-19 hastalığının hiperkoagülabilité ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. D-dimer düzeyleri ile yapılan çalışmalarda, yüksek değerlerin mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır³⁷.Yapılan meta analize göre mortalite ile artmış WBC, nötrofil, CRP, LDH, PRC, fibrinojen, D-dimer, ferritin, CK, IL-6 ve azalmış lenfosit, CD+3 lenfosit, CD+4 lenfosit, CD+8 lenfosit, eozinofil, monosit ve trombosit sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır³⁸.

2.6.1. Lökosit

Kemik iliğinde yapılan, kanda ve lenf dokusunda bulunan bir tür kan hücresi grubudur. Lökositler, vücudun bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Vücudun enfeksiyon ve diğer hastalıklarla savaşmasına yardımcı olurlar. Lökosit türleri, granülositler (nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller), monositler ve lenfositlerdir (T hücreleri ve B hücreleri). Kandaki lökosit sayısının kontrol edilmesi genellikle tam kan testinin bir parçasıdır. Enfeksiyon,

iltihaplanma, alerji ve lösemi gibi durumları aramak için kullanılabilir³⁹. COVID-19 hastalarında artmış lökosit sayıları mortalite ile ilişkili bulunmuştur³⁸.

2.6.2. Lenfosit

Lenfositler vücudun bağışıklık sisteminin kanserlerle, yabancı virüsler, bakteriler ve parazitlerle savaşmasına yardımcı olmada önemli bir rol oynar. Lenfositler, kemik iliğinde olgunlaşmadan ve kan dolaşımına girmeden önce gelişen bir tür beyaz kan hücresidir. Olgun lenfositler kanda ve lenf dokusunda bulunur. Kemik iliğinde geliştikten sonra, bazı lenfosit hücreleri, T hücreleri haline geldikleri timusa gider. Diğer lenfositler, B hücreleri haline geldikleri kemik iliğinde kalırlar. Bazıları da NK hücrelerine dönüşür. T, B ve NK hücrelerinin her biri bağışıklık sisteminde farklı rollere sahiptir. B hücrelerinin ana görevi, antikor yapımına yardımcı olmaktır. Bunlar, bağışıklık sisteminin istilacı virüsler ve bakterilerle savaşmak için ürettiği proteinlerdir. T hücreleri, kanser hücrelerini öldürmeye ve vücudun yabancı maddelere karşı bağışıklık tepkisini kontrol etmeye yardımcı olur. Ayrıca, virüsler tarafından ele geçirilen veya kanserli hale gelen vücudun kendi hücrelerini öldürmekten de sorumludurlar. Doğal öldürücü (NK) hücreler birkaç yabancı maddeye karşı hızlı tepki verir. Kanser hücrelerini ve virüs bulaşmış hücreleri öldürmede uzmanlaşmıştır⁴⁰. COVID-19 hastalarında artmış sitokin seviyeleri(TNF-a, IL-7, IL-2, GCSF, MCP-1, MIP 1-a) lenfosit sayılarında azalma yaparak hastalık yayılımını arttırıp beraberinde mortalitenin de artmasına neden olmaktadır³⁶.

2.6.3. Nötrofil

Nötrofiller dolaşımdaki en bol lökositlerdir ve bağışıklık sisteminin doğuştan gelen ilk savunma hattı olarak kabul edilirler. Patojenleri tespit ettikten sonra fagositoz ve hücre içi degradasyon, granül salınımı ve nötrofil hücre dışı tuzaklarının oluşumu yoluyla istilacı mikroorganizmaları yakalar ve yok ederler. Nötrofiller ayrıca inflamasyonun aracıları olarak da katılırlar⁴¹. COVID-19 hastalarında nötrofil sayıları hastalık aktivitesi ile ilişkili olup yükseliği mortalite ile anlamlı ilişkili bulunmuştur³⁸.

2.6.4. Prokalsitonin

Çeşitli kontrollü klinik çalışmalar, enfeksiyon biyobelirteci prokalsitoninin bakteriyel enfeksiyonlu hastaların tanılmal çalışmalarını iyileştirme potansiyelini ve antibiyotik tedavisine ilişkin kararlar üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Çoğu araştırma, alt solunum yolu enfeksiyonlarına ve kritik derecede hasta sepsis hastalarına odaklanmıştır. Üriner sistem enfeksiyonları, ameliyat sonrası enfeksiyonları, menenjit olan

hastalar ve olası süper enfeksiyonlu olan hastalar için de PCT için bir klinik kullanım bulunmuştur. PCT kinetiğinin aynı zamanda hastalığın ciddiyeti (yani, pankreatit, abdominal enfeksiyon) ve hastalığın çözülmesi (yani sepsis) ile ilişkili prognostik değere sahip olduğu da kanıtlanmıştır^{42,43}. COVID-19 hastalarında da PCT yüksekliği mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur³⁸.

2.6.5. C- Reaktif Protein

CRP akut inflamatuvar bir protein olup enfeksiyon ve romatoid artrit, bazı kardiyovasküler olaylar gibi inflamatuvar durumlarda 1000 kata kadar yükselebilmektedir. CRP homopentamerik (nCRP) olarak üretilir ve enfeksiyon veya inflamasyon durumlarında monomerik CRP (mCRP)'ye dönüştürülür. CRP başlıca karaciğerde üretilmesine rağmen düz kas hücreleri, makrofaj, lenfosit, yağ dokusu ve endotel hücrelerinde de üretilmektedir. CRP seviyeleri yaş, cinsiyet, sigara, kilo, tansiyon ve lipid seviyelerinden etkilenebilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda, inmede, kanser hastalarında mortalite ve çeşitli enfeksiyon hastalıklarında mortalite ve prognoz ile ilişkili bulunmuştur⁴⁴. COVID-19 hastalarında da artmış CRP seviyeleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur³⁸.

2.6.6. Fibrinojen

Fibrinojen, üç çift polipeptit zincirinden oluşan kanla taşınan bir glikoproteindir. Vasküler hasarı takiben, fibrinojen, kan pıhtılarının en bol bileşeni olan fibrini oluşturmak için trombin tarafından parçalanır. Doku hasarı bölgelerinde kan kaybını kontrol etmenin yanı sıra, fibrinojenin başka özellikleri de bilinmektedir. Örneğin, sırasıyla pıhtılaşma ve fibrinoliz sırasında salınan çeşitli fibrinojen ve fibrin bölünme ürünleri, hücre yapışmasını ve yayılmasını düzenler, vazokonstriktör ve kemotaktik aktiviteler gösterir ve fibroblastlar, endotelial ve düz kas hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri için mitojenlerdir⁴⁵. Kardiyovasküler hastalıklarda, kanser hastalarında, alzheimer ve multiple sklerozis gibi nörolojik hastalıklarda fibrinojen seviyeleri artmaktadır⁴⁶. COVID-19 hastalarında koagülasyon parametrelerinden fibrinojen ve D-dimer seviyelerindeki artış antikaogülasyon tedavileri gerektirmiş olup artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir^{38,47}.

2.6.7. D-Dimer

D-Dimer, kan örneğinin analizi ile ölçülebilen kan pıhtılaşması ve parçalanma sürecinin bir yan ürünüdür. Bir kan pıhtısı bozulmaya başladığında D-dimer salınır. Daha spesifik olarak, kandaki trombositler bir D alt birimine bağlanır. Kan pıhtıları oluştuğunda, iki trombosit arasındaki D grubu bir bağ oluşturur. D-dimerler aracılığıyla birbirine bağlanan

birçok trombosit (fibrin gibi diğer faktörlerle birlikte) bir pıhtı oluşturur. Vücudun iyileşme sürecinin bir parçası olarak oluşan pıhtılar, neredeyse oluşur oluşmaz parçalanmaya başlar. Pıhtı bağları koptuğunda, D-dimer (D == D) trombosit (P) ayrılır⁴⁸.

D-dimer ölçümlerinde yanlış negatifler ve yanlış pozitifler meydana gelebilir. Hastaların PE, DVT veya DIC yokluğunda bile yüksek D-dimer'e sahip olmasına neden olabilecek birkaç fizyolojik durum veya tıbbi durum vardır. Bunlar arasında hamilelik, malignite, sigara içimi, travma ya da enfeksiyon ya da sepsis bulunmaktadır. Ayrıca, yaşlı hastalar, hareketsiz hastalar, otoimmün bozuklukları olan hastalar veya yakın zamanda ameliyat geçirmiş olanlarda yüksek D-Dimer olabilir. Bir patoloji yokluğunda bile yaşla birlikte artabileceğinden, D-Dimer için yaşa göre ayarlanmış eşik değerlerinin kullanılmasını öneren yeni araştırmalar da vardır⁴⁸. COVID-19 hastalarında koagülasyon parametrelerinden fibrinojen ve D-dimer seviyelerindeki artış antikoagülasyon tedavileri gerektirmiş olup artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir^{38,47,49}.

2.6.8. Ferritin

Ferritin, 1937 yılında, at dalağından yeni bir protein izole eden Fransız bilim adamı Laufberger tarafından keşfedildi. 1970'lerde klinik bir test olarak geliştirildi. Önemli bir demir depolama proteini olan ferritin, demir homeostazı için gereklidir ve çok çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynar. Klinik tıpta ferritin, ağırlıklı olarak toplam vücut demir depolarının bir serum belirteci olarak kullanılır. Birçok hastalık aşırı demir yükü veya demir eksikliği ile ilişkilidir. Serum ferritin düzeyi, bu hastalıkların teşhisinde ve izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Serum ferritininin temel biyolojisinin birçok yönü şaşırtıcı bir şekilde belirsiz kalsa da, demir iletimi, anjiyogenez, enfeksiyon, bağışıklık ve kanserde çeşitli şekillerde rol almaktadır⁵⁰. Yüksek serum ve doku ferritini, koroner arter hastalığı, malignite ve kök hücre transplantasyonunu takiben kötü sonuçlarla bağlantılıdır⁵¹. Yüksek ferritin düzeylerinin COVID-19 hastalarında da hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili bulunduğu çalışmalar mevcuttur^{38,52,53}.

2.6.9. Troponin I

Troponinler, kardiyak miyositlerin sitoplazmasında bulunan kardiyak düzenleyici proteinlerdir. Kalsiyum, protein kompleksine bağlandığında, troponinin yapısı değişir ve bu aktin ve miyozin filamentleri arasında bir etkileşime neden olur. Bu etkileşim kalp kası kasılmasına yol açar. Troponin kompleksi 3 alt birimden oluşur: cTnC, cTnI ve cTnT⁵⁴.

cTnI ve cTnT, kalp kası hasarını gösteren laboratuvar testlerinde tanımlanan alt birimlerdir. cTnI'nin kalp kasına özel olduğu gösterilmiştir. İskelet kasında ise küçük miktarlarda cTnT tanımlanmıştır. Ancak kalp kasında çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Klinik çalışmalarda, cTnI ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır⁵⁴. COVID-19 hastalarında artmış troponin-I seviyeleri hastalık seyri ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur⁵⁵.

2.6.10. Laktat Dehidrojenaz

Laktat dehidrojenaz (LDH), anaerobik metabolik yolun önemli bir enzimidir. Enzimin işlevi, NAD⁺'nın NADH'ye indirgenmesi ve bunun tersi ile laktatın piruvata dönüşümünü katalize etmektir. Laktat dehidrojenaz, hemen hemen tüm vücut dokularında bulunan bir enzimidir. Kanda artmış LDH artışına neden olabilecek durumlar arasında karaciğer hastalığı, anemi, kalp krizi, kemik kırıkları, kas travması, kanserler, ensefalit, menenjit ve HIV gibi enfeksiyonlar yer alabilir⁵⁶. COVID-19 hastalarında da artmış LDH seviyeleri mortalite ile anlamlı ilişkili bulunmuştur³⁸.

2.7. GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

2.7.1. Direk akciğer grafisi

Akciğer grafisi, yaygınlığı ve düşük maliyeti nedeniyle sıklıkla talep edilen hızlı ve kolay bir yöntemdir. Taşınabilir cihazların ortaya çıkışı, yoğun bakım ünitelerinde kullanılması yaygınlaşmıştır. Radyologlar ve klinisyenler, COVID-19 pnömonisinin, özellikle ilk vakalarda %25 olarak tahmin edilen düşük duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle bir tarama yöntemi olarak düşünülmemelidir. Hastanede yatan hastalar gibi seçilmiş popülasyonların hastalığın ilerlemesini değerlendirmesi veya ventilatörle ilişkili pnömoni, plevral efüzyon veya pnömotoraks gibi ilişkili komplikasyonları değerlendirmesi önerilir⁵⁷.

Başlıca radyografik bulgular, periferde ve alt pulmoner alanlarda bilateral dağılım gösteren ve baskın olan akciğer opasiteleridir. Hastalığın yayılması, pulmoner opasite yayılma yüzdesine göre uyarlanmış skorlar kullanılarak ölçülebilir⁵⁸. Bu tür bilgilerin BT'ye kıyasla eksik saptanması veya az tahmin edilebilmesi, dolayısıyla radyografinin hastalık izleme kabiliyetini sınırlandırması dikkate alınmalıdır⁵⁷.

2.7.2. Bilgisayar Tomografi

BT, COVID-19 pnömonisinin değerlendirilmesinde kullanılan ana görüntüleme yöntemidir. Hastanede yatan ve semptomatik klinik kötüleşen hastalarda / veya komorbiditesi olan hastalarda yapılmalıdır. Bu hastalarda BT, esas olarak hastalığın

boyutunu değerlendirmek ve pulmoner tromboembolizm veya sekonder gelişen bakteriyel enfeksiyon gibi komplikasyonları belirlemek ve ayırıcı tanıları değerlendirmek için endikedir. Asemptomatik hastalar veya hafif semptomları olanlar için endike olmamalıdır⁵⁷.

Referans tanı testi (RT-PCR) ile karşılaştırıldığında, CT yüksek duyarlılığa (%97), ancak düşük özgüllüğe (%25) sahiptir ve bu nedenle onun yerini alamaz. COVID-19'un tipik olduğu düşünülen tomografik bulguları, buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar, bilateral ve çok odaklı dağılıma sahip posterior periferik baskınlıkta olan lezyonlardır. Bu tür bulgular COVID-19'a spesifik değildir ve diğer viral pnömonilerde, bağ dokusu akciğer hastalığında ve ilaca bağlı akciğer hastalıklarında bulunabilir. Bu nedenle, klinik veriler ve radyolojik bulgularla zamansal korelasyon ve önceki muayene bulguları ile korelasyon son derece önemlidir. Bu bulgulara ek olarak, COVID-19 hastalarının BT'si, bazen halo işareti, pnömoni, ters halo işareti, retiküler patern, subplevral eğri çizgiler, parankimal bantlar, psödokaviterler ve nodüller de gösterebilir. COVID-19'un ilk başvurusunda bronşiyal duvar kalınlaşması, plevral efüzyon ve lenfadenopati gibi bulgulara sıklıkla rastlanmamaktadır⁵⁷.

COVID-19 ile başvuran 41 hastadan oluşan prospektif bir çalışmada, hastaların %100'ünde pnömoniyi düşündüren BT anormallikleri bildirilmiştir ve bunların arasında vakaların %98'i bilateral akciğer tutulumu göstermiştir. YBÜ'ne kabul edilen hastalar arasında en yaygın BT bulguları çoklu lobar ve subsegmental konsolidasyonlar olarak saptanmıştır⁵⁹.

Doğrulanmış COVID-19'u olan 51 hastayı içeren başka bir çalışmada, göğüs BT'de semptom başlangıcından sonraki 1 ila 14 gün (medyan, 4 gün) içinde 1324 akciğer lezyonu tespit edilmiştir. Bu hastalarda görülen en yaygın BT bulguları (sırasıyla) şunlardı: izole buzlu cam opasiteleri, retiküler veya interlobüler septal kalınlaşmalı buzlu cam opasiteleri, konsolidatif opasitelerle kombinasyon halinde buzlu cam opasiteleriydi. Bu hastaların %80'inde hava bronkogramları bildirilmiştir. Bu hastaların çoğunda çok sayıda lob tutulumu, özellikle alt loblarda periferik veya posterior dağılıma sahip lezyonlar bildirilmiştir⁶⁰.

2.7.3. RT-PCR Tarama Sonucu ile Göğüs BT Arasındaki İlişki

COVID-19 hastalarının görüntülemelerinin incelendiği çalışmalarda BT bulguları ve RT-PCR sonuçları genellikle uyumluydu. Bununla birlikte, ilk negatif RT-PCR tarama sonucuna rağmen dikkat çekici BT bulguları olan vakalarda mevcuttu⁶¹.

Huang ve ark. yaptığı bir çalışmada, 2 günlük grip benzeri semptom öyküsü ile başvuran şüpheli COVID-19 hastalarının başvuru anında negatif RT-PCR sonucuna rağmen,

göğüs BT'de bilateral buzlu cam bulguları gösterildi. Başvurunun 3. gününde tekrarlanan bir BT, RT-PCR tarama testinin 6. güne kadar negatif kalmasına rağmen buzlu cam bulgularının konsolidatif opasitelere evrildiğini gösterdi⁶².

Xie ve ark. 167 hastayla yaptığı başka bir çalışmada, COVID-19 pnömonisinin tipik BT bulgularına sahip, başlangıçta RT-PCR tarama sonuçları olan beş vaka bildirdiler. RT-PCR sonuçları bu beş hastanın tamamında 2-8 gün sonra pozitif hale geldi. Aksine, 167 hastadan yedisi, ilk pozitif RT-PCR tarama sonucuna rağmen başlangıç BT anormallikleri göstermedi. Bu hastalardan biri, ilk BT'den sonraki 5 gün içinde viral pnömoni ile tutarlı görüntüleme bulguları geliştirdi ve diğer altısının akıbeti bildirilmedi⁶³.

2.8. TANI

RT - PCR yöntemi, nazal sürüntü, trakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj (BAL) numunelerinden çalışılabilinen tanısal amaçlı kullanılan bir testtir. Teşhis için birincil ve tercih edilen yöntem, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntüler yoluyla üst solunum yolu örneklerinin toplanmasıdır. Üretilen aerosol hem hastalar hem de sağlık personeli için önemli bir risk oluşturduğundan, COVID-19 için tanı yöntemi olarak bronkoskopinin kullanılması önerilmez. Bronkoskopi sadece entübe hastalar için üst solunum yolu örnekleri negatif olduğunda ve diğer teşhis araçları klinik yönetimi önemli ölçüde değiştirdiğinde düşünülebilir. Bununla birlikte bronkoskopi, klinik ve güvenlik kriterleri karşılandığında ve kesin olmayan tanı durumunda endike olabilir. Alternatif olarak, trakeal aspirasyon ve bronkoskopik olmayan BAL, entübe hastalarda solunum örnekleri toplamak için kullanılabilir⁶⁴.

SARS-CoV-2 RNA, üst ve alt solunum yolu örneklerinden ekstrakte edilmiştir. Virüs, üst solunum yolu salgıları ve BAL örneklerinden oluşan bir hücre kültüründe izole edilmiştir; ancak sınırlı RNA verileri mevcuttur. Bir vaka serisinde, Zou ve ark. SARS-CoV-2 RNA düzeylerinin üst solunum yolundan toplanan örneklerde semptom başlangıcından sonraki ilk 3 günde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Asemptomatik bir hastanın üst solunum yolu örneklerinden alınan örneklerde de SARS-CoV-2 RNA bulunmuştur⁶⁵.

Birkaç çalışmada, SARS-CoV-2 RNA'nın kan ve dışkı örneklerinde de tespit edilebileceği gösterilmiştir^{66,67}. SARS-CoV-2 RNA'nın üst ve alt solunum yollarında ve akciğer dışı örneklerde ne kadar süreyle mevcut olduğu henüz belirlenememiştir. SARS-CoV veya MERS-CoV ile bazı enfeksiyon vakalarında görüldüğü gibi viral RNA'nın haftalarca saptanabilir olması mümkündür⁶⁸.

RT-PCR testinin özgüllüğü çok yüksek görünmektedir, ancak özellikle asemptomatik hastalarda swab kontaminasyonu nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar olabilir. Duyarlılık oranı net değildir, ancak % 66-80 civarında olduğu tahmin edilmektedir⁶⁹. Semptomatik kişilerle yakın temas halinde olan asemptomatik bireylerde test geçerliliği daha da net değildir; pozitiflik oranı, herhangi bir semptom veya kanıtlanmış enfeksiyon kanıtı olmaksızın % 50'ye ulaşabilir⁷⁰.

Tek bir negatif test, özellikle yüksek düzeyde enfekte kişilere maruz kalan kişilerde, test nazofaringeal sürüntü örneği kullanılarak veya enfeksiyonun başlangıcında gerçekleştiriliyorsa, SARS-CoV-2 enfeksiyonu dışlanamaz. Bu durumda, testin tekrarlanması veya BAL gibi daha derin bir solunum yolu örneği alınması tavsiye edilebilir⁶⁴.

Ayırıcı tanı ile ilgili faktörler maruziyet geçmişi, RT-PCR test sonuçları, CT bulguları, laboratuvar test sonuçları ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik belirtileridir. Bu faktörlerin her biri hakkında bilgilerle, şüpheli vakalar aşağıdaki beş kategoriden birine yerleştirilebilir: kesinlikle COVID-19, çok büyük olasılıkla COVID-19, muhtemelen COVID-19, muhtemelen COVID-19 değil ve büyük olasılıkla COVID-19 değil. Birinci kategoriyle ilgili olarak, RT-PCR, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu taramak için referans standart olarak kabul edilir. İlk RT-PCR testi SARS-CoV-2 için pozitif sonuç verirse, başka faktörlerin de mevcut olup olmadığına bakılmaksızın hastanın kesinlikle COVID-19 olduğu düşünülmelidir⁷¹.

2.9.TEDAVİ

COVID-19 tedavisinde faydası gösterilmiş ve dünya çapında kullanılan bazı ilaç protokolleri mevcuttur. Fakat etkinliği kesinleşmiş, tedavide kabul görmüş bir ilaç henüz bulunamamıştır. Bu konuda çalışmalar hala devam etmektedir.

2.9.1. Klorokin / Hidroksiklorokin

Genel olarak romatizmal hastalıklarda ve sıtmada kullanılan klorokin ve hidroksiklorokin, 4-aminokinolin türevi antiinflamatuvar etkileri olan ilaçlardır. Hücreden viral giriş ve çıkışa müdahale ve viral protein sentezinin bozulmasına neden olarak etki etmektedir⁷².

In vitro çalışmalarda, hidroksiklorokin klorokine göre 5 kat daha üstün etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Günümüzde hidroksiklorokin için en etkili sayılan ve kullanım şekli ise ilk gün 12 saatte bir 400 mg ile yükleme dozu sonrası 4 gün boyunca günde 2 kere 200 mg

şeklinde. Hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastalar arasında yapılan bir çalışmada, tedavinin 6. gününde nazal örneklerde saptanan viral RNA düzeyinin, hidroksiklorokin almayan gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada hidroksiklorokin azitromisin ile kombinasyonunun uygulandığı hastalarda viral yükün %100 azaldığı görülmüşken sadece hidroksiklorokin kullanılan grupta %57 azalma görülmüştür. Hidroksiklorokin/azitromisin kombinasyonunun kardiyak aritmi riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle bu kombinasyonu kullananlarda yakın takip ve monitorizasyon gerekmektedir. Günümüzde COVID-19 için profilakside kullanımları henüz yeri bulunmamaktadır⁷².

2.9.2. Favipiravir

Favipiravir, RNA virüslerinin RNA'ya bağımlı RNA polimerazını (RdRp) inhibe eder (ancak hücresel RNA ve DNA sentezini değil) ve RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu antiviral aktivite gösterir^{73,74}. Favipiravir (T-705), in vitro virüsün enfektivitesini azaltan influenza virüsünün genomunda mutasyonları indükleyebilir⁷⁵. Bu ölümcül mutagenез mekanizmasının, favipiravirin anahtar antiviral mekanizması olduğu ileri sürülmektedir. Başlangıçta influenza virüsüne karşı geliştirilmiştir ve bir hayvan modelinde Ebola virüsü enfeksiyonuna karşı ilk etkili ilaçtır^{73,76}. Çin'de orta dereceli semptomlar için favipiravir ve umifenovirin etkinliğini karşılaştıran randomize bir klinik çalışma, favipiravirin daha yüksek bir iyileşme oranına sahip olduğu (sırasıyla%71,4'e karşı%55,9; p = 0,0199) umifenovir'den daha üstün olduğunu göstermiştir. Favipiravirin öksürüğünü hafifletme ve ateşi düşürme süresi de umifenovirinkinden daha kısadır (p <0.0001) (42). SARS-CoV-2 pnömonisi olan yetişkin hastalarda favipiravirin diğer klinik deneyleri Çin'de onaylanmıştır ve Harvard Üniversitesi'nde ve ayrıca Japonya'da da benzer araştırmalar yürütülmektedir⁷⁷.

2.9.3. Lopinavir / Ritonavir

Lopinavir (LPV), HIV enfeksiyonu tedavisi ve önlenmesinde ritonavir ile kombinasyon halinde kullanılan bir antiretroviral proteaz inhibitörüdür. LPV, katalitik bölgesinde bağlanarak etki gösteren ve böylece viral poliprotein öncüllerinin viral replikasyon için gerekli olan olgun, fonksiyonel proteinlere bölünmesini önleyen bir peptidomimetik HIV tip 1 aspartat proteaz inhibitörüdür⁷⁸.

Sağlık bakanlığının COVID-19 tedavi rehberinde; LPV/RTV (2 x 400/100, 10-14 gün) şekilde kullanılması, özellikle COVID- 19 kritik hastalarda önerilmektedir. Şimdilik

LPV/RTV COVID-19 tedavisindeki rolünün sınırlı olduğu için tartışmalıdır. Kullanıldığı durumlarda; LPV/RTV kombinasyonunun ciddi ilaç etkileşimlerinden yan etkiler ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Örneğin; gastrointestinal ve hepatotoksik yan etkiler görülmektedir. Sağlık Bakanlığı kılavuzu lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg kombinasyon tedavisini Haziran 2020 itibariyle sadece ağır seyirli veya risk faktörü olan gebelerde 2*2 tablet/gün (10-14 gün) şeklinde önermektedir⁷⁸.

2.9.4. Remdesivir

Remdesivir (RDV, GS-5734) olarak adlandırılan, RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu bir antiviral aktiviteye sahip bir adenozin analogudur. Etki mekanizması viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimine müdahale ederek zincir sonlandırılmasında gecikmeye neden olup RNA sentezini ve viral replikasyonu durdurmaktadır. İn vitro olarak, remdesivirin hem MERS-COV hem de SARS-COV'de viral replikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, remdesivir ile tedavi edilen insan hava yolu epiteli hücre hattında kantitatif ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu yolu ile hücre içi genomik ve subgenomik viral RNA düzeyi ölçülmüş. Hem SARS-COV hem de MERS-COV için doza bağlı bir azalma gösterilmiştir⁷⁹.

2.9.5. Kortikosteroidler

Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında kortikosteroidlerin kullanımının mortalite üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Solunum yetmezliği olan COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon ihtiyacı kortikosteroid ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında daha düşük olarak bulunmuş. Yapılan çalışmalarda hastane yatışı olan hastalarda dexametazon kullanımı üzerine yeterli çalışma olmamakla beraber öneri düzeyi “A”(güçlü) seviyesindedir. Bununla birlikte hastanede mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda deksametazon kullanım öneri düzeyi “A” kanıt düzeyi ise “I” olarak bulunmuştur. COVID-19 hastalığında etkinliği en çok gösterilen ilaçtır⁸⁰.

2.9.6. Antikoagülan

COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizm insidansı daha yüksek olduğundan ve antikoagülan tedavi, YBÜ mortalitesinde azalma ile ilişkili olduğundan, hastaların tromboprolaksi almaları önerilmektedir. Ayrıca, bilinen trombofili veya tromboz durumunda, tam terapötik yoğunluklu antikoagülasyon (örn., Günde iki kez enoksaparin 1 mg / kg) endikedir⁸¹.

2.9.7. İL-6 Reseptör Antagonistleri

İL-6, immün sistem hücrelerinin proliferasyonunu aktifleştirerek aşırı immün yanıt oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Tosilizumab, İL-6 antagonisti olarak bilinmektedir. Romatoid artrit ve sitokin fırtınası tedavisinde kullanılmaktadır⁸².

Sitokin fırtınası tablosunda olan COVID-19 hastalarında, İL-2, İL-6, İL-8, İL-10 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) yükselmektedir. Yapılan bir çalışmada, kritik durumda olan COVID-19 hastalarına tosilizumab uygulamasından bir kaç gün içinde, hastaların %75'inde ateş eğrisi normale döndüğü ve oksijen alımının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca BT görüntülemeye, anormal derecede yüksek CRP ve lenfopenide önemli bir iyileşme görülmüştür. Bu, tosilizumab'ın şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarının tedavisi için yeni bir tedavi strateji olabileceği düşündürmüştür⁸².

2.9.8. İntravenöz İmmünglonulin

Önceki çalışmalara göre SARS ve MERS hastalarında IVIG tedavisinin etkinliği saptanmıştır. Bu nedenle COVID-19'da da bir seçenek olarak düşünülmüştür. Özellikle yüksek doz IVIG tedavisinden fayda gören COVID-19 tanılı hastalar rapor edilmiştir⁸³.

Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen IVIG kullanımı toplam doz maksimum 2 gr/kg olacak şekilde, 1 gr/kg/gün (2 gün) veya 0.4 gr/kg/gün (5 gün) şeklinde önerilmiştir.

2.9.9. Plazmaferez

Terapötik plazmaferez prosedürü, sitokinler veya otoantikorlar gibi anormal birikmiş maddelerin plazmadan uzaklaştırılmasının belirli durumlarda terapötik olabileceği gerçeğine dayanmaktadır⁸⁴. Amerikan Aferez Derneği 2019 kılavuzları, çoklu organ disfonksiyonlu (MOD) sepsisi kategori 3 ve TP için derece 2B önerisi olarak tanımlar. Bu terapötik potansiyel, plazma değişiminin, solunum yolu viral pandemilerinde sitokin fırtınası ve koagülopatinin yönetimi için yardımcı bir tedavi olarak kabul edilmesine neden olmuştur⁸⁵. FDA'nın son onayına göre TPE, araştırma amaçlı COVID-19 iyileşme plazması için önerilen aynı kılavuzlara dayalı olarak kullanılabilir⁸⁵.

2.9.10. Konvalesan Plazma

Konvalesan plazma (CP) tedavi yöntemi olarak 1900'lerin başında ispanyol influenza pandemisi sırasında tanımlanmıştır. O zamandan beri kızamık, parvovirüs B19, H1N1, Ebola ve bazı koronavirüsler dahil olmak üzere çeşitli viral enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmıştır. İşlemin amacı pasif bağışıklık kazandırmak, iyileşen bireylerden toplanan plazmaların hastalara transferidir⁸⁶.

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından Mayıs 2020’de yayınlanan “COVID-19 İmmün Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi’nde bağışçı olabilmek için gerekli kriterler belirtilmiştir:

- COVID-19 hastalığı geçirmiş, tanısı PCR veya serolojik testlerin pozitifliği ile kesinleşmiş ve
- Klinik olarak semptomların iyileşmesinin üzerinden en az 14 gün geçmiş ve
- PCR örneklerinde, ikincisi son 48 saat içinde olmak üzere, en az 2 adet negatif sonuç olması gerekmektedir. Ülkemizde uygulanmaya başlanmış olan bu yöntem için donörler tercihen erkek hastalardan ve hiç gebe kalmamış kadınlardan seçilmektedir. Bir kişi 1 ay içinde en fazla 3 kez (en az 7-10 günde bir olacak şekilde) bağışta bulunabilir⁸⁷.

2.10 SKORLAMA SİSTEMLERİ

2.10.1 LOW-HARM skoru

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) teşhisi konan hastalarda hastalık şiddeti için birden fazla prognostik faktör tanımlanmıştır. Örneğin, CALL skoru, ABC GOALS, Nötrofil-Lenfosit indeksi gibi vb⁸⁸. LOW-HARM skoru ilk kez Meksika’da yapılan bir çalışmada COVID-19’da mortalite oranını tahmin etmek için tasarlanmıştır. 12 hastaneden 400 COVID-19 hastası (200 ölüm ve 200 kurtulan) dahil edilerek yapılmıştır. LOW-HARM skorunda Lenfopeni, Oksijen saturasyonu, Beyaz kan hücreleri, Hipertansiyon, yaş, renal yaralanma ve miyokard yaralanması parametreleri yer almaktadır. Skorlama ismini bu parametrelerin baş harflerinden almaktadır. Tablo-1 deki 6 parametre belirlenen değer aralıklarındaki durumuna göre puanlandırılmaktadır. Toplam 100 puan üzerinden değerlendirilmektedir. . www.lowharmcalc.com adresi üzerinden hasta verileri girilerek otomatik olarak ölçüm yapılabilir. Yapılan çalışmada 65 puan üzerinde yüzde 97.5 belirleyiciliğe %96 pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir⁹.

Tablo 1: LOW-HARM skorlama parametreleri ve anlamlılık değerleri

Değişken	İyileşen (n:200)	Vefat eden (n:200)	P değeri
Cinsiyet (%)			
Kadın	67 (33,5)	53 (26,5)	0,12
Erkek	133 (66,5)	147 (73,5)	
Yaş grupları (%)			

20-29	18 (9)	2 (1)	<0.01
30-39	40 (20)	14 (7)	
40-49	43 (21,5)	28 (14)	
50-59	54 (27)	57 (28,5)	
60-69	28 (14)	54 (27)	
70-79	16 (8)	33 (16,5)	
>80	1 (0,5)	12 (6)	
Lenfositler<800 hücre/μL	65 (32,5)	146 (73)	<0.01
SpO₂<%88 (%)	73 (36,5)	191 (95,5)	<0.01
Beyaz kan hücreleri>10.000 hücre/μL	20 (10)	113 (56,5)	<0.01
Hipertansiyon (%)	40 (20)	94 (47,5)	<0.01
Serum kreatinin>1.5 mg/dL(%)	4 (2)	78 (36)	<0.01
Kalp yaralanması	22 (11)	118 (59)	<0.01
Kreatin fosfokinaz>185 U/L	16 (8)	38 (19)	
hsTpI>99.P100	5(2,5)	78(39)	
Myoglobin	1(0,5)	2(1)	

2.10.2 NEWS2 skoru

COVID-19 salgını sırasında ağır hastalık riski taşıyan hastaları belirlemek ve karar verme sürecinde rehberlik etmek için doğrulanmış klinik risk puanlarına ihtiyaç vardır. Ulusal erken uyarı skoru 2 (NEWS2) acil tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır¹⁰.

NEWS sistemi The Royal College of Physicians tarafından akut hastalıklardaki riski belirlemek için tanımlanan bir skordur. İlk başvuruda ve hastane öncesi kullanılması öneriliyor. Solunum sayısı, oksijen satürasyonu, vücut ısısı, sistolik basınç, nabız ve bilinç durumu parametrelerinin fizyolojik değerlerden farkına göre hastalara skor vermektedir. Altı fizyolojik parametrenin toplam puanlamasına dayanır; Ek olarak, ek oksijen tedavisi gerektiren hastalar için iki nokta eklenir. 5 veya 6'lık bir NEWS2 puanı klinik bozulmayı gösterebilecek önemli bir eşik olarak kabul edilir ve akut hastaların değerlendirilmesi ve tedavisinde yeterliliğe sahip bir klinisyen veya ekip tarafından acil müdahaleye yol açmalıdır^{10,89}.

Tablo 2:NEWS2 skrolama parametleri

Parametere	3	2	1	0	1	2	3
Solunum sayısı	<8		9-11	12-20		12-24	≥25
SaO2	≤91	92-93	94-95	≥96			
Destek O2		EVET		HAYIR			
Vücut ısısı	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	39.1	
Sistolik KB	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Kalp hızı	≤40		41-50	51-90	91-110		≥131
Bilinç düzeyi				U			S, A, Y

3. GEREÇ ve YÖNTEM

T.C Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu onayı sonrası Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Bu çalışma, maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE POPÜLASYONU

Araştırma retrospektif çalışma olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya 01.04.2020 ile 01.11.2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi meram tıp fakültesi hastanesinde hastane içi acil servis, COVID-19 servisleri ile ve yoğun bakım ünitelerinde takip edilen COVID-19 RT-PCR sonuçları pozitif olan hastalar alındı.

Covid-19 tanısı almış hastaların CRP, prokalsitonin, fibrinojen, ferritin, troponin I, kreatin kinaz, laktat dehidrojenaz, D-Dimer, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil lenfosit oranı (NLO), hemoglobin, trombosit sayısı, albumin, ALT, AST, Üre, kreatinin, BUN değerleri, LOW-HARM ve NEWS2 skorları ile hastalara ait tüm demografik veriler elde edilmiştir. Hastalara ait bilgiler hastane bilgi sistem sistemi olan ENLİL üzerinden elde edilmiştir. Hastalar iyileşen ve vefat eden olarak iki gruba ayrılmıştır.

3.1.1. Dahil edilme kriterler

- Acil servise ya da pandemi polikliniğine başvuran ve yatışı yapılan hastalar
- PCR testi pozitif olanlar

3.1.2. Dışlanma kriterleri

- a. Gebe olan hastalar
- b. 18 yaşı doldurmamış hastalar
- c. Travma hastaları
- d. Enlil sisteminde epikrizleri yetersiz olan hastalar
- e. Mental retarde olan hastalar
- f. COVID-19 tanısı ile ayaktan reçete ile taburcu edilen hastalar
- g. COVID-19 tanısı alan, hastane servislerinde yatarken kendi isteği ile taburcu ya da dış merkeze sevk edilen hastalar
- h. Akciğer görüntülemeleri COVID-19 ile uyumlu olup RT-PCR sonucu negatif olarak gelen hastalar

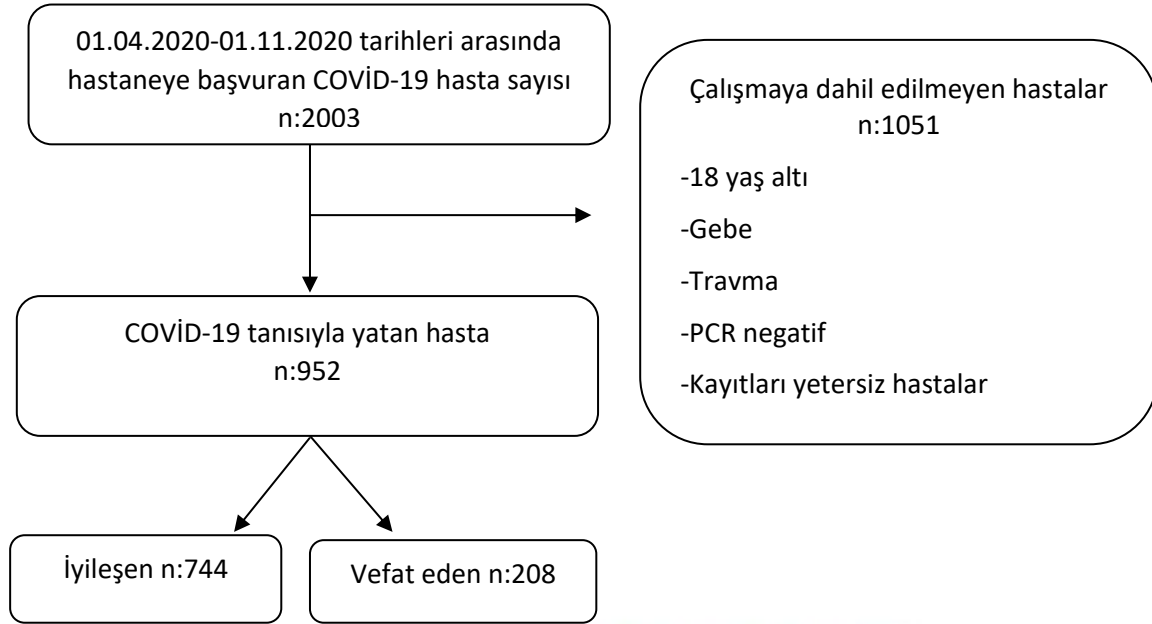
3.2 İSTATİSTİKSEL YÖNTEM:

Verilerin normallik dağılımı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip iki grup Bağımsız Örneklem t testi, normal dağılıma sahip olmayan iki grup Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik verilerin incelenmesinde Pearson Chi-Square testi uygulanmıştır. Laboratuvar parametrelerinin prediktif değerlerinin belirlenmesinde ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanılmıştır. Sağkalım üzerine etkisi olduğu düşünülen laboratuvar parametrelerinin risklerinin değerlendirilmesinde Cox Orantısal Hazard Regresyon analizi uygulanmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri için ortalama±standart sapma ve frekans(yüzde) olarak açıklanmıştır. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 programında $\alpha=0.05$ anlamlılık seviyesi ve %95 güven düzeyinde analiz edilip raporlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya covid-19 tanısı almış 952 hasta dahil edilmiştir. 744 hasta iyileşen 208 hasta vefat eden olduğu saptanmıştır (şekil-1). İyileşen hastaların 378(%50,8)'i kadın, 366(%49,2)'si ise erkek olduğu görülmüştür. Vefat eden hastaların ise 76(%36,5)'i kadın, 132(%63,5)'i erkek saptanmıştır. İyileşen hastaların hastanede yatış süresinin ortalaması $8,5\pm6,2$, vefat eden hastaların ise $15,5\pm10,7$ idi. Hastaların yaş ortalaması incelendiğinde ise covid-19 tanısı almış iyileşen hastaların $56,9\pm16$, vefat eden hastaların ise

73,6±11,4 olduğu görülmüştür. Vefat eden hastalarda HT, DM, KBY, KOAH, KAH, malignite oranları anlamlı olarak iyileşen hastalara göre daha yüksekti (Tablo-2).



Şekil 1: Çalışmanın vaka dağılımı

Hipertansiyon hastalığı ile mortalite arasında yapılan ki kare test sonucuna göre anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Hipertansiyonu olan hastaların 282(%37,9)’sı iyileşen, 125(%60,1)’i ise vefat eden hastalardır. Diyabet hastalığı ile mortalite arasında yapılan ki kare test sonucuna göre anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.023$). Diyabeti olan hastaların 192 (%25,8)’si iyileşen, 70 (33.8) ise vefat eden hastalardır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile mortalite arasında yapılan ki kare test sonucuna göre anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.023$). KOAH’ı olan hastaların 29 (%3,9)’u iyileşen, 16 (%7,7)’sı ise vefat eden hastalardır. Koroner arter hastalığı ile mortalite arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$). Koroner arter hastalığı olan hastaların 93(%12,5)’ü iyileşen, 44(%21,2)’ü ise vefat eden hastalardır. Kronik böbrek hastalığı (KBY) ile mortalite arasında da anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$). KBY’si olan hastaların 33(%4,4)’ü iyileşen, 21(%10,1)’i ise vefat eden hastalardır. Malignite ile mortalite yapılan test sonucunda göre anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.000$). Malignitesi olan hastaların 53(%7,1)’ü iyileşen, 42(%20,2)’si vefat eden hastalardır. Astım ve diğer hastalıklarla mortalite arasında yapılan test sonucuna göre anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0.094$, 0.159).

Laboratuvar parametrelerinde hemogramda lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı ve nötrofil lenfosit oranı (NLO) araştırıldı. Lökosit

sayısı değişkeninin vefat eden ve iyileşen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0.001$). Lenfosit sayısı değerlerinin vefat eden ve iyileşen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Nötrofil sayısı bakımından vefat eden ve iyileşen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.001$). Hemogloblin değışkeninin vefat eden ve iyileşen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0.001$). NLO değęerlerinin vefat eden ve iyileşen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.001$). Trombosit sayısı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0.998$).

Diğer laboratuvar değęerlerinde üre değışkeninin vefat eden ve iyileşen hastalar arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0.001$). Kreatinin değęerleri vefat eden ve iyileşen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahiptir ($p<0.001$). BUN değęerleri bakımından vefat eden ve iyileşen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.001$). AST ve ALT değęerleri incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.017$). Albümin ve LDH değęerleri vefat eden ve iyileşen hastalar arasında bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). Troponin I ve CPK değęerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark görülmüştür (sırasıyla $p=0.020$, $p=0.027$). CRP değęerleri bakımından vefat eden ve iyileşen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0.001$). Benzer şekilde prokalsitonin değęerleri incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.001$). D-dimer ve Ferritin değęerleri vefat eden ve iyileşen hastalar arasında değęlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahiptir (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). Kan gazı laktat değęerleri bakımından vefat eden ve iyileşen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0.001$). Fibrinojen değęerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0.001$). COVID-19 tanısı alan vefat eden ve iyileşen hastalarda LOW-HARM skoru ve NEWS2 skoru değęlendirildiğinde; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır (sırasıyla $62,7\pm30$ $p<0.001$, $6\pm3,6$ $p<0.001$) (tablo-2).

Tablo 3: Hastaların demografik, komorbidite, laboratuvar parametreleri ve mortalite skorlamaları

	İYİLEŞEN (n:744)	VEFAT EDEN (n:208)	P
CİNSİYET			

KADIN	378(%50,8)	76(%36,5)	
ERKEK	366(%49,2)	132(%63,5)	<0,001
YAŞ	56,9±16	73,6±11,4	<0,001
KOMORBİDİTE			
HT	282(%37,9)	125(%60,1)	<0,001
DM	192(%25,8)	70(%33,8)	0,023
KAH	93(%12,5)	44(%21,2)	0,002
KOAH	29(%3,9)	16(%7,7)	0,023
KBY	33(%4,4)	21(%10,1)	0,002
ASTİM	71(%9,5)	12(%5,8)	0,094
MALİGNİTE	53(%7,1)	42(%20,2)	<0,001
DİĞER	139(%18,7)	48(%23,1)	0,159
GELİŞ ŞİKAYETİ			
ATEŞ	274(%36,8)	60(%28,8)	0,033
ÖKSÜRÜK	382(%51,3)	75(%36,1)	<0,001
TAT-KOKU	32(%4,3)	4(%1,9)	0,112
KAYBI			
ÜŞÜME-TİTREME	58(%7,8)	19(%9,1)	0,531
HALSİZLİK	255(%34,3)	61(%29,3)	0,180
MYALJİ	241(%32)	29(%13,9)	<0,001
İSHAL	53(%7,1)	13(%6,3)	0,661
DİSPNE	253(%34)	104(%50)	<0,001
DİĞER	79(%10,6)	36(%17,3)	0,009
LABORATUVAR			
ÜRE	38±22,9	83±57	<0,001
KREATİNİN	1,1±0,9	1,8±1,6	<0,001
BUN	17,2±10,7	33,7±21,4	<0,001
AST	35,1±49,6	63,7±110,5	<0,001
ALT	29,9±34,8	42±70,7	0,017
LDH	306,5±204,7	471,4±386,2	<0,001
TROPONİN I	0,13±0,35	0,32±1,15	0,020
CPK	147,4±213	246,7±635,4	0,027
ALBUMİN	40,5±15,6	34,3±22,6	<0,001
CRP	47,7±57,9	121,5±92,4	<0,001
PROKALSİTONİN	0,61±4,42	4,85±18,8	0,001
LAKTAT	1,93±1,44	3,46±3,3	<0,001
FERRİTİN	416±672	998±1604	<0,001
D-DİMER	397,9±855	1561±3617	<0,001
FİBRİNOJEN	423,9±148,2	479±192	<0,001
LÖKOSİT	6,32±3,49	10,4±7,4	<0,001
NÖTROFİL	4,5±3,1	8,7±6,5	<0,001
LENFOSİT	1,3±1,3	0,9±0,8	<0,001
HEMOGLOBİN	13,3±1,9	11,9±2,5	<0,001
TROMBOSİT	202±81	202±97	0,998
NLO	5,0±6,4	15,7±35,4	<0,001
YATIŞ SÜRESİ	8,5±6,2	15,5±10,7	<0,001
LOW-HARM	17,7±25,2	62,7±30	<0,001
NEWS2	2,5±2,2	6±3,6	<0,001

Tek değişkenli istatistiksel analiz sonucunda anlamlı çıkan laboratuvar parametrelerinin prediktif değerlerinin belirlenmesi için yapılan ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi sonuçları tablo-3'deki gibi elde edilmiştir.

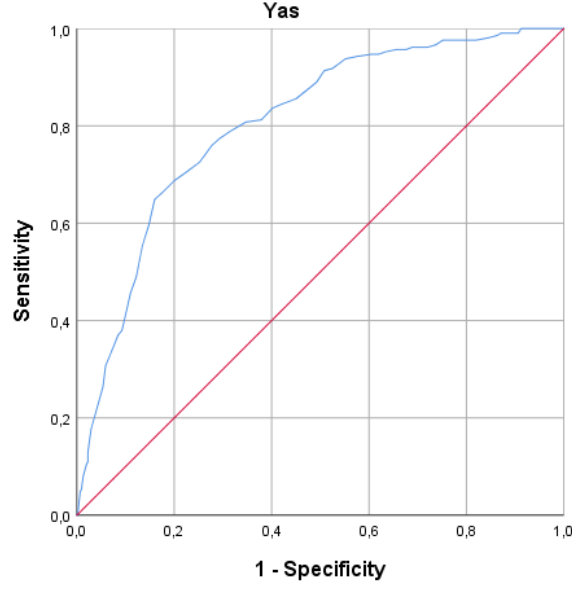
Tablo 4: ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi sonuçları

DEĞİŞKEN	DUYARLILIK%	BELİRLEYİCİLİK%	AUC	CUT-OFF	P DEĞERİ
LOW-HARM	0,887	0,719	0,876	>19,50*	<0,001
PROKALSİTONİN	0,794	0,757	0,849	>0,13*	<0,001
ÜRE	0,701	0,774	0,811	>45,90*	<0,001
D-DİMER	0,735	0,747	0,809	>337,52*	<0,001
YAŞ	0,647	0,84	0,807	>72,50*	<0,001
NEWS2	0,696	0,754	0,802	>3,50*	<0,001
CRP	0,672	0,758	0,786	>65,95*	<0,001
NLO	0,667	0,799	0,783	>5,95*	<0,001
BUN	0,662	0,76	0,779	>20,50*	<0,001
NÖTROFİL	0,691	0,735	0,757	>5,03*	<0,001
FERRİTİN	0,76	0,617	0,732	>289,25*	<0,001
WBC	0,657	0,751	0,721	>7,10*	<0,001
LDH	0,618	0,743	0,715	>330,00*	<0,001
LAKTAT	0,549	0,758	0,707	>2,25*	<0,001
YATIŞ GÜNÜ	0,564	0,77	0,702	>11,50*	<0,001
KREATİNİN	0,515	0,849	0,689	>1,32*	<0,001
NABİZ	0,667	0,55	0,631	>88,50*	<0,001
TROPONİN	0,294	0,925	0,612	>0,1095*	<0,001
FİBRİNOJEN	0,525	0,704	0,608	>470,00*	<0,001
AST	0,554	0,639	0,605	>30,35*	<0,001
CPK	0,426	0,734	0,567	>137,50*	0,003

*cut-off değerleri Youden indeksine göre yazılmıştır.

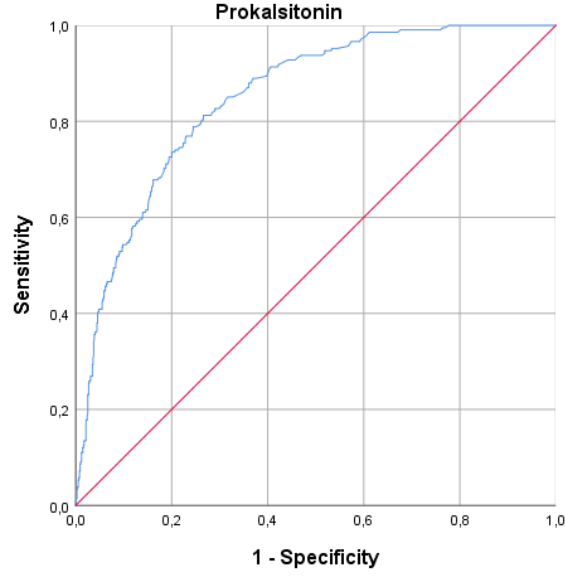
Yaş değerinin Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut-off >72,50 yıl değerinde mortalite öngörmeye anlamlı olarak bulunmuştur. ($p < 0.001$, AUC=0.807).

Grafik 1: Yaş Değişkeninin ROC analizi grafiği



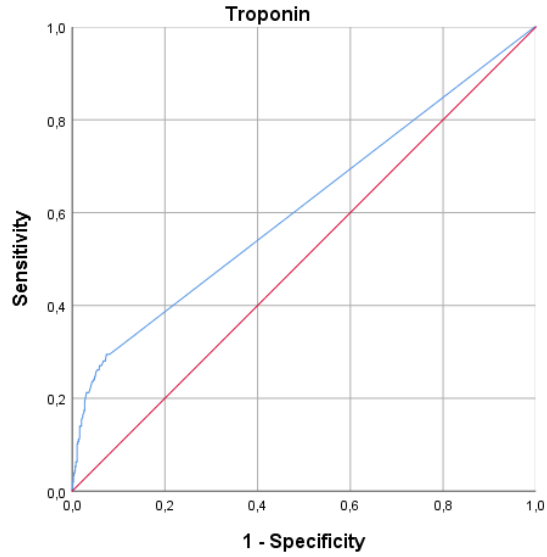
Prokalsitonin değerinin Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut-off >0.13 ng/mL değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak bulunmuştur. ($p < 0,001$, $AUC = 0,849$)

Grafik 2: Prokalsitonin değışkeninin ROC analiz grafiğı



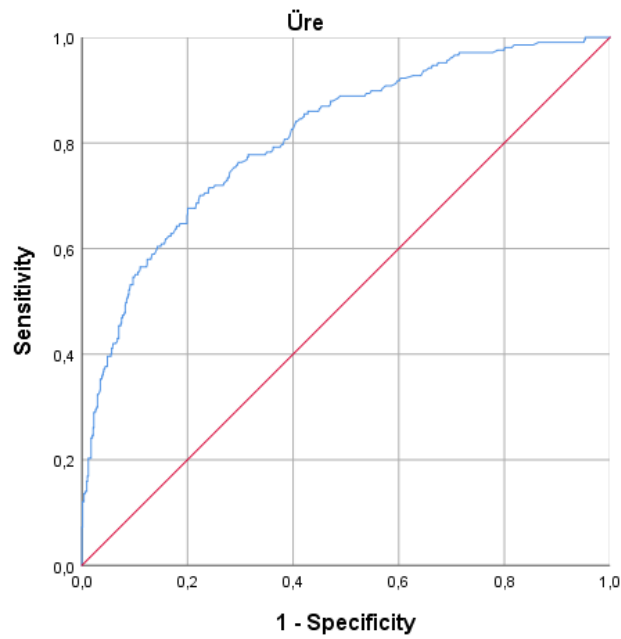
Troponin I değerinin Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut-off >0.1095 ng/mL değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak saptanmıştır. ($p<0.001$, AUC=0.612)

Grafik 3: Troponin I değişkeninin ROC analiz grafiği



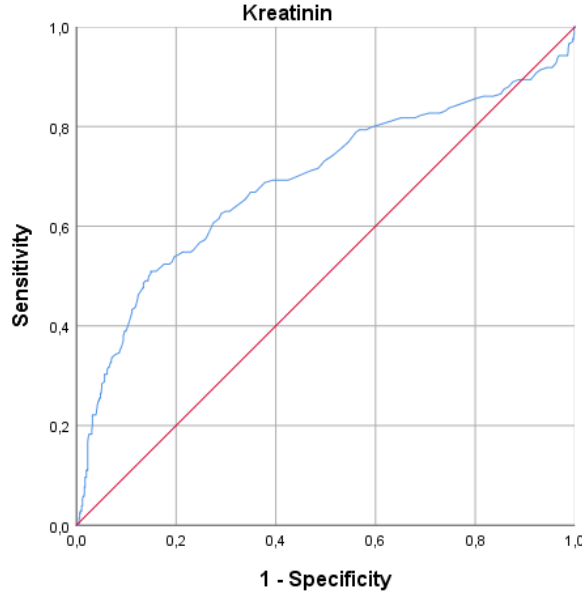
Üre değerinin Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut-off >45.90 mg/dL değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak saptanmıştır. ($p<0.001$, AUC=0.811)

Grafik 4: Üre değişkeninin ROC analiz grafiği



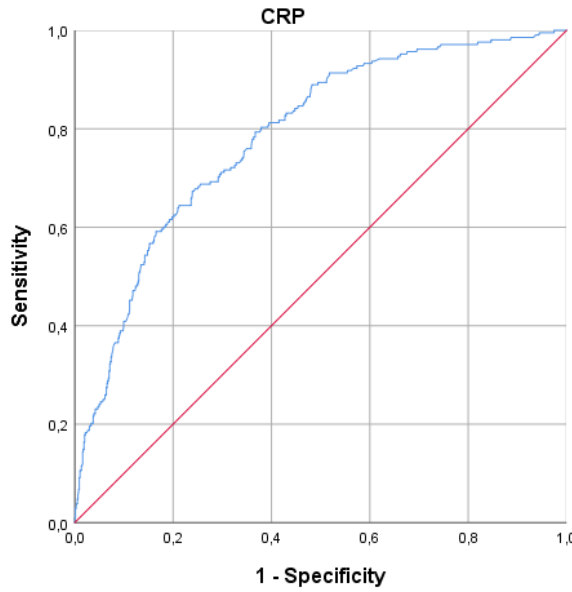
Kreatinin değerinin Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut-off > 1.32 mg/dL değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak saptanmıştır. ($p<0.001$, AUC=0.689)

Grafik 5: Kreatinin değişkeninin ROC analiz grafiği



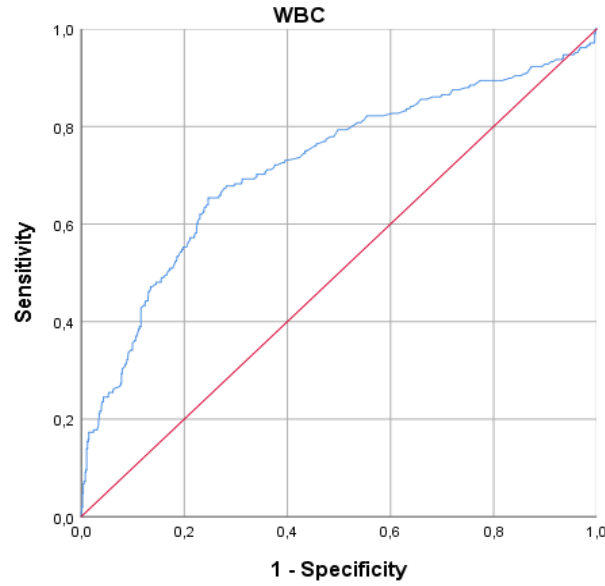
CRP değerinin Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off >65,95 mg/L değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak saptanmıştır ($p<0,001$, AUC=0,786).

Grafik 6: C-Reaktif Proteini (CRP) değişkeninin ROC analiz grafiği



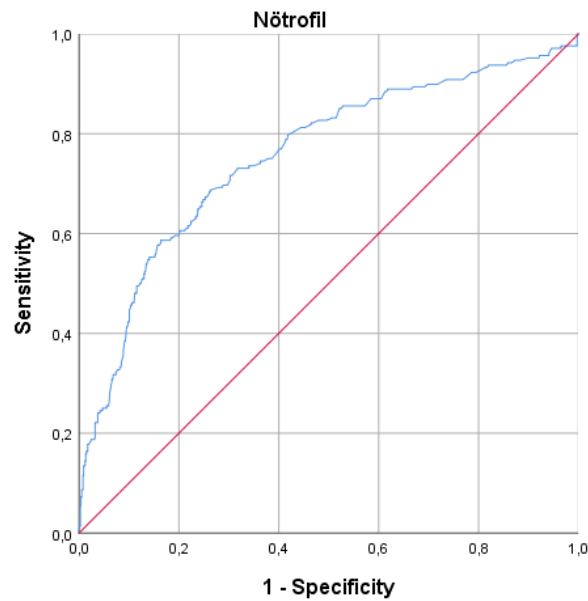
Lökosit sayısının, Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut-off $>7.10 \times 10^9/L$ değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak saptanmıştır. ($p<0.001$, AUC=0.721).

Grafik 7: Lökosit sayısı(wbc) değişkenin ROC analiz grafiği



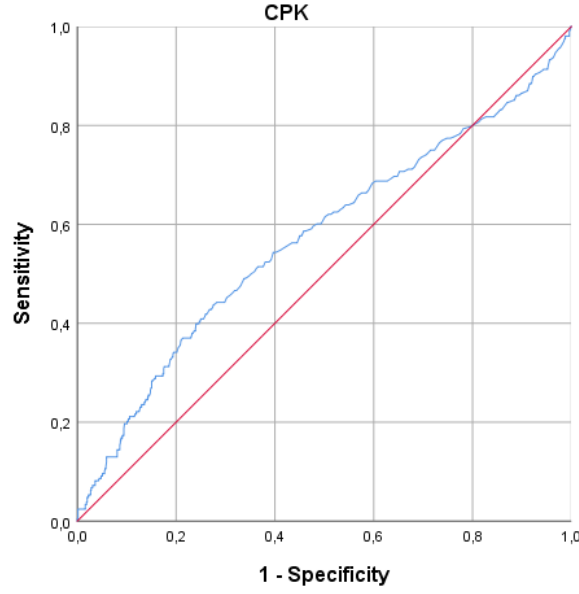
Nötrofil sayısının prediktif değeri ROC analizine göre değerlendirildiğinde cut-off $>5.03 \times 10^9/L$ değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak saptanmıştır. ($p<0.001$, AUC=0.757)

Grafik 8: Nötrofil sayısı değişkeninin ROC analiz grafiği



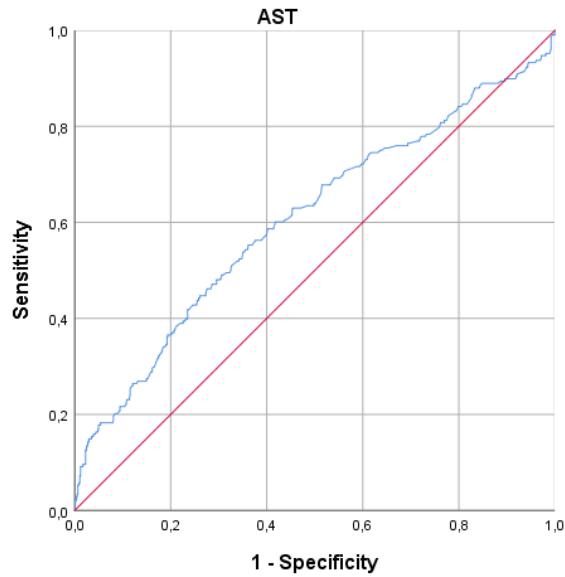
CPK değerinin Youden J indnon-survivali kullanılarak belirlenen cut-off >137.5 U/L değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak bulunmuştur. (p=0.003, AUC=0.567)

Grafik 9: CPK değişkeninin ROC analiz grafiği



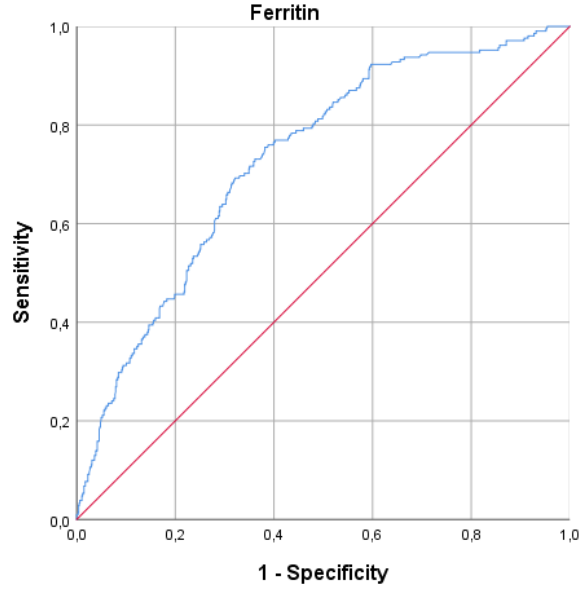
AST değerleri için yapılan ROC analizi sonucunda Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off >30.35 U/L değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak bulunmuştur.(p<0.001, AUC=0.605).

Grafik 10: AST değişkeninin ROC analiz grafiği



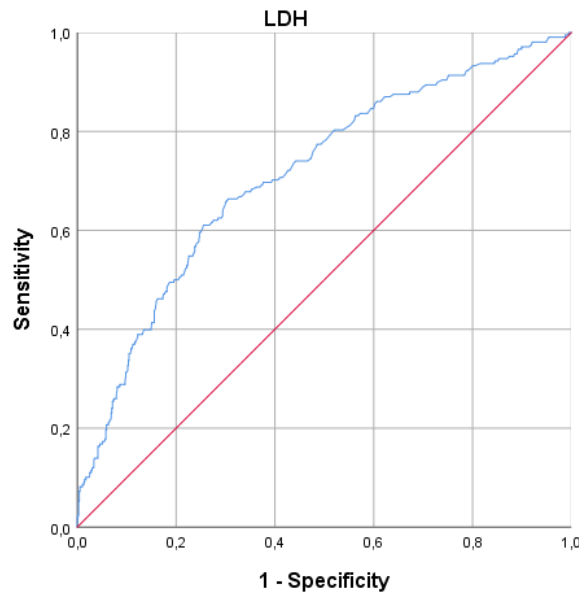
Ferritin değerleri Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off >289.25 ng/mL değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak saptanmıştır.($p<0.001$, AUC=0.732)

Grafik 11: Ferritin değişkeninin ROC analiz grafiği



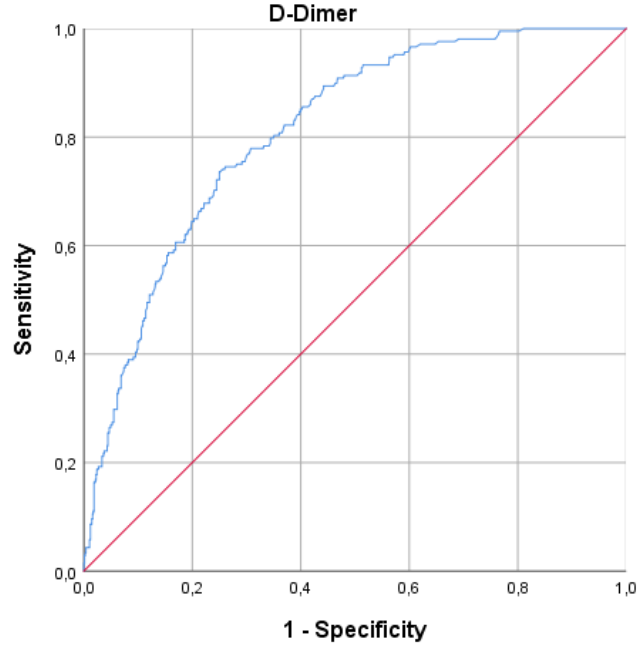
LDH değerinin Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off >330 U/L değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak saptanmıştır. ($p<0.001$, AUC=0.715)

Grafik 12: Laktat Dehidrojenaz değişkeninin ROC analiz grafiği



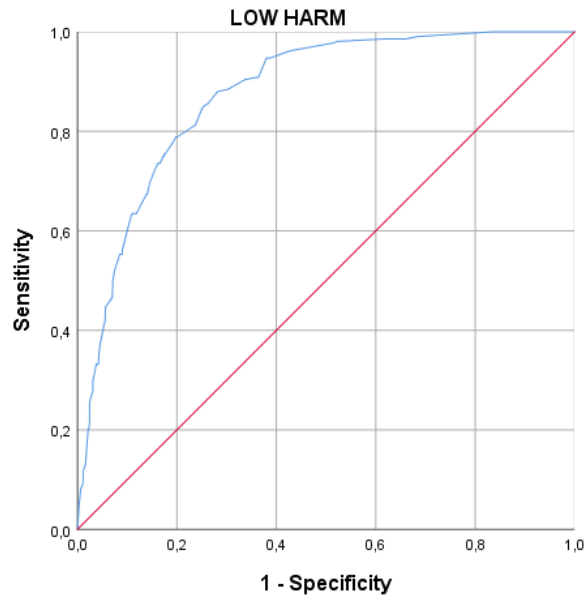
D-Dimer değerinin Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off >337.52 ng/mL değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak saptanmıştır.($p<0.001$, AUC=0.809)

Grafik 13: D-dimer değişkeninin ROC analiz grafiği



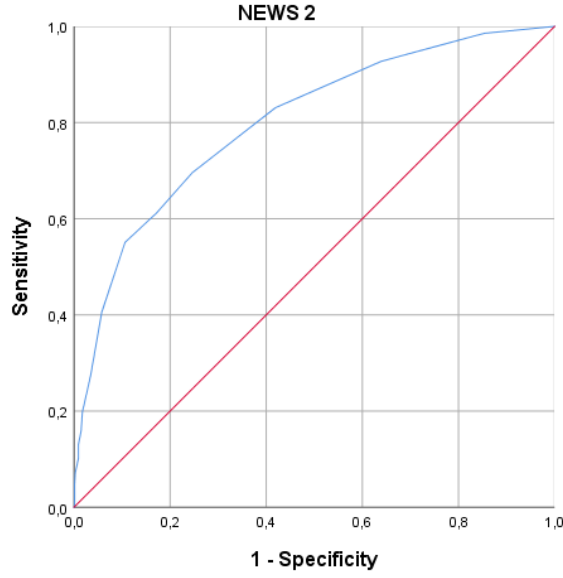
LOW-HARM skoru için yapılan ROC analizi sonucuna göre cut-off >19.5 değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak bulunmuştur. (duyarlılık:0.887, belirleyicilik:0.719 AUC=0.876, $p<0.001$)

Grafik 14:LOW-HARM skoru değişkeninin ROC analiz grafiği



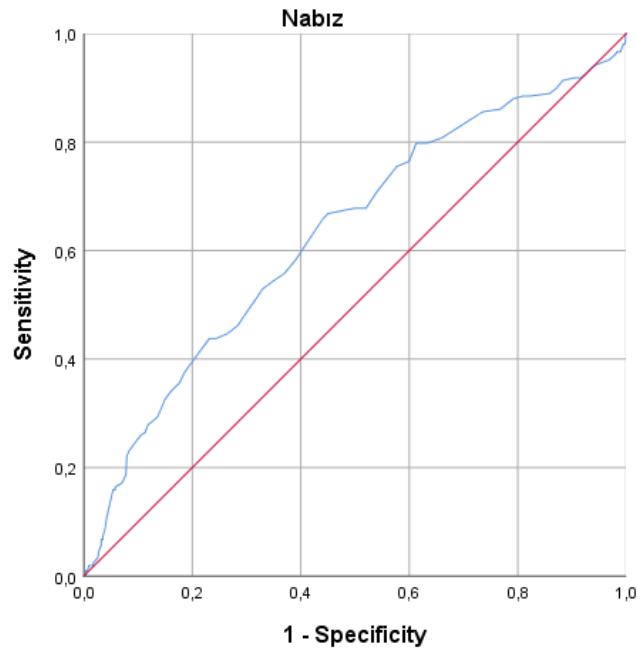
NEWS2 skoru değerinin Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off >3.5 değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak bulunmuştur. (duyarlılık:0,696, belirleyicilik:0,754 AUC=0.802, $p<0.001$)

Grafik 15: NEWS2 skoru değişkeninin ROC analiz grafiği



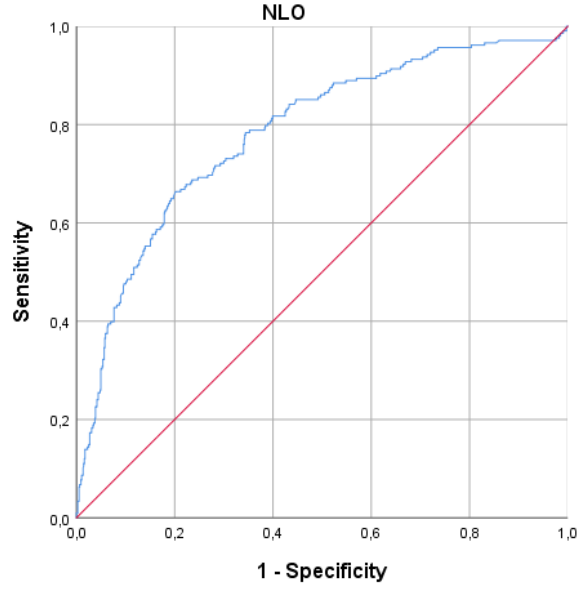
Nabız değerinin Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off >88,5 değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak bulunmuştur. ($p<0.001$, AUC=0.631)

Grafik 16: Nabız değişkeninin ROC analizi grafiği



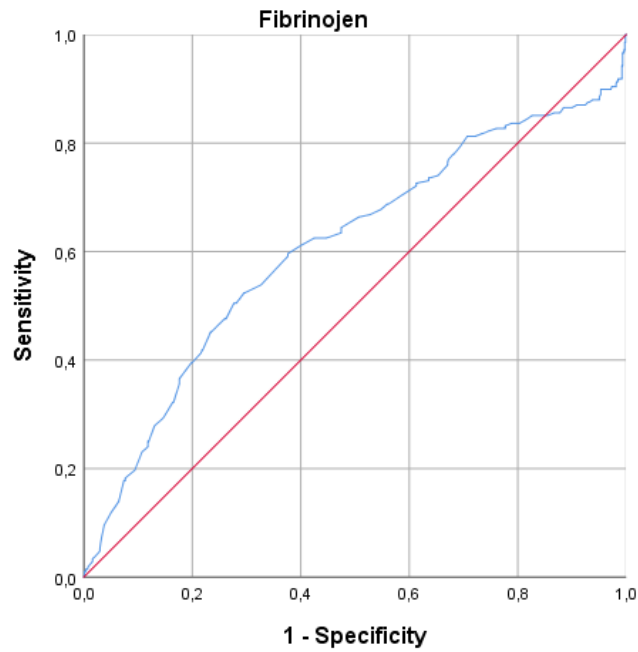
NLO'nun Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off >5.95 değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak bulunmuştur.($p<0.001$, AUC=0.783)

Grafik 17: NLO değişkeninin ROC analiz grafiği



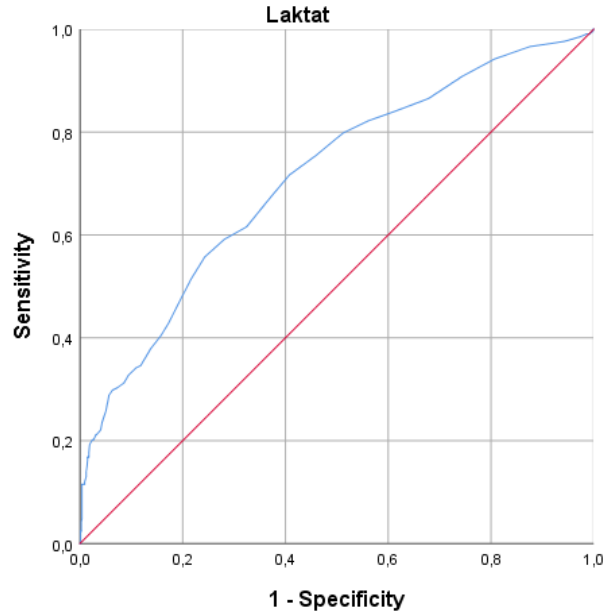
Fibrinojen değerinin Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off >470 mg/dL değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak bulunmuştur. ($p<0.001$, AUC=0.608)

Grafik 18: Fibrinojen değişkeninin ROC analiz grafiği



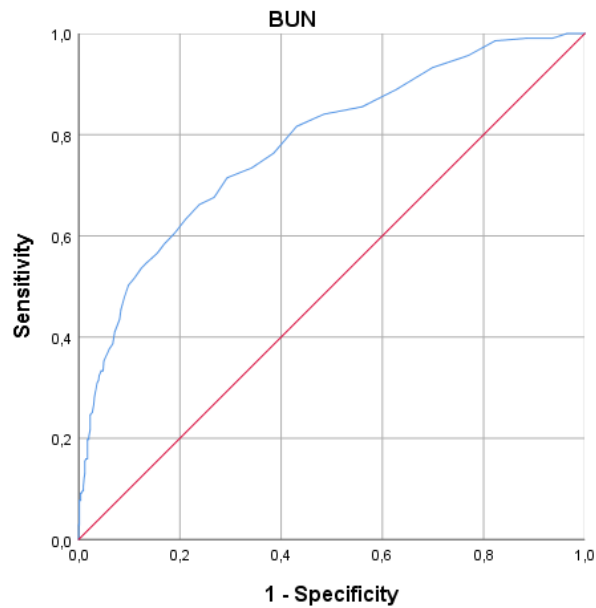
Kan gazı laktat değerinin Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off>2.25 mmol/L değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak bulunmuştur. ($p<0.001$, AUC=0.707)

Grafik 19: Laktat değişkeninin ROC analiz grafiği



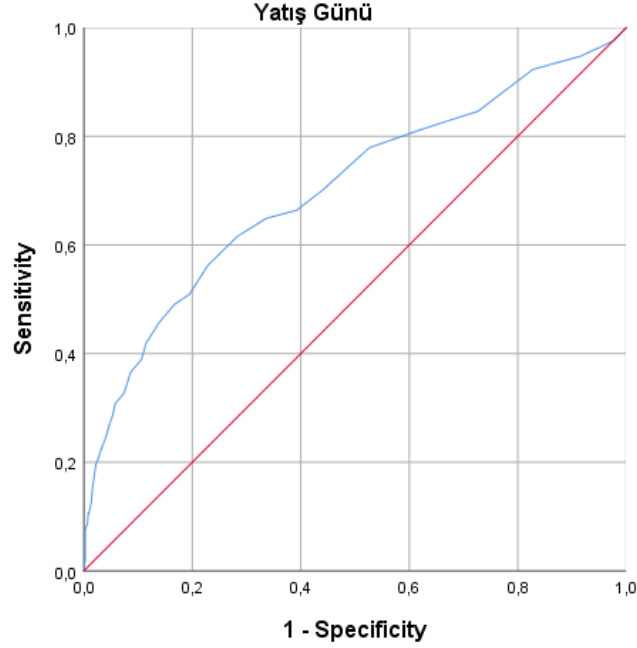
BUN değerinin Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off>20.50 mg/dL değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak bulunmuştur. ($p<0.001$, AUC=0.779)

Grafik 20: BUN değişkeninin ROC analiz grafiği



Yatış günü için Youden J indnon-survivaline göre belirlenen cut-off> 11.5 gün değerinde mortalite öngörmede anlamlı olarak bulunmuştur. ($p<0.001$, AUC=0.702)

Grafik 21: Yatış Günü değişkeninin ROC analiz grafiği



Tablo 5: Laboratuvar parametreleri için yapılan Cox Orantısal Hazard Regresyon Modeli

COX ORANTISAL HAZARD REGRESYON MODELİ

	B	SE	Wald	df	p	hazard ratio	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
LOW-HARM	0,012	0,003	15,276	1	<0,001	1,012	1,006	1,018
NEWS2	0,064	0,021	9,586	1	0,002	1,066	1,024	1,110
PRC	0,015	0,005	9,359	1	0,002	1,016	1,006	1,026
URE	0,007	0,002	18,307	1	<0,001	1,007	1,004	1,011
Kreatinin	0,204	0,079	6,753	1	0,009	0,815	0,699	0,951
DM	0,325	0,164	3,934	1	0,047	1,384	1,004	1,909
KOAH	0,571	0,287	3,969	1	0,046	1,770	1,009	3,103
Troponin-I	0,141	0,056	6,374	1	0,012	1,151	1,032	1,284

Cox Orantısal Hazard Regresyon modeline tek değişkenli analizde anlamlı elde edilen tüm parametreler dahil edilmiştir. Analizde Hazard Oranı (HR:hazard ratio) 1'in

üstünde olan değişkenlerin risk faktörü olduğu altında olan değişkenlerin koruyucu faktör ve 1'e eşit olan değişkenlerin etkisiz olduğu bilinmektedir.

Analiz sonucunda elde edilen modelde anlamlı olarak kalan değişkenler Tablo-4'te verilmiştir. Prokalsitonin değerlerinin covid-19 sağkalımında covid-19 hastalığı için risk faktörü olduğu görülmektedir ($p=0.002$). Buna göre prokalsitonin değerindeki bir birimlik artış ölüm riskini $HR=1.016$ kat artırmaktadır

Üre değerlerinin covid-19 sağkalımında covid-19 hastalığı için risk faktörü olduğu görülmektedir($p<0.001$). Buna göre üre değerindeki bir birimlik artış ölüm riskini $HR=1.007$ kat artırmaktadır

Troponin I değerlerinin covid-19 sağkalımında covid-19 hastalığı için risk faktörü olduğu görülmektedir ($p<0.012$). Buna göre üre değerindeki bir birimlik artış ölüm riskini $HR=1.151$ kat artırmaktadır

Kreatinin değerlerindeki bir birimlik artışla birlikte COVID-19 tanısı alan hastalarda mortalite ($1-0.815=0.185$) %18.5 oranında azalmaktadır ($HR= 0.815$, %95 CI: 0.699-0.951 $p=0.009$)).

Komorbiditeler bakımından DM ve KOAH'ın sağ kalım üzerinde etkisi vardır (sırasıyla $p=0.047, 0.046$). DM VE KOAH'ın covid-19 sağkalımında covid-19 hastalığı için risk faktörü olduğu görülmektedir. Buna göre DM ve KOAH için bir birimlik artış ölüm riskini (sırasıyla $HR:1.384$, $HR:1.770$) kat artırmaktadır.

Skorlamaların (LOW-HARM VE NEWS2) sağ kalım üzerinde etkisi vardır (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.002$). Buna göre LOW-HARM ve NEWS2 için bir birimlik artış ölüm riskini (sırasıyla $HR:1.012$, $HR=1.066$) kat artırmaktadır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada COVID-19 tanısı alan hastalarda LOW-HARM VE NEWS2 skorlarının mortaliteyi öngörmede güvenilir bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir.

COVID-19 oldukça bulaşıcı bir virüstür ve halihazırda spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastane yatışı verilen COVID-19 hastalarında mortalite oranları yüksek olarak saptanmıştır. 4659 hasta ile yapılan bir meta analizde hastaneye yatan COVID-19 hastalarında mortalite oranı %26 olarak saptanmıştır⁹⁰. İngiltere'de 20.133 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada hastanede yatan hastalardaki mortalite oranı benzer şekilde %26 olarak

saptanmıştır⁹¹. Yüksek oranda mortaliteye sebep olmasından dolayı mortaliteyi öngörmede hızlı ve güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Hipertansiyon, KVH, DM, malignite, KOAH ve astım gibi altta yatan hastalıklar COVID-19 için risk faktörleri olarak rapor edilmiş ve ayrıca ölüm oranını artırdığı saptanmıştır⁹². Çin'deki çok sayıda çalışmanın meta-analizinde, COVID-19 teşhisi konmuş KOAH hastalarında mortalitenin dört kat arttığı bulunmuştur⁹³. DM hastalarında mortalitenin arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Aynı zamanda HT bazı mortalite parametrelerinde kullanılmaktadır⁹². Çalışmamızda da HT, DM, KOAH, KAH, KBY ve malignitenin mortaliteyi anlamlı olarak arttırdığı saptandı.

Çalışmamızda rutin tam kan testi incelemelerinden olan lökosit ve nötrofil sayısı değerleri vefat eden hastalarda anlamlı olarak daha lenfosit ve hemoglobin değerleri ise anlamlı olarak daha düşüktü. COVID-19'lu hastalarda laboratuvar parametreleri ve mortalite öngörüsü ile ilgili yapılan bir meta analizde tam kan değerlerinden lökosit ve nötrofil, vefat eden hastalarda anlamlı olarak daha yüksek, lenfosit ve hemoglobin değerleri ise daha düşük olarak bulunmuştur.⁹⁴

Çalışmamızda vefat eden ve iyileşen hastalar arasında inflamasyon belirteci olan CRP değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. SARS, MERS-CoV ve H1N1 gibi viral solunum hastalıklarında yüksek CRP değerleri bildirilmiş ve hastalık şiddeti ve hastalığın ilerlemesinin prediktörleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir^{95,96}. Benzer şekilde, hastanede yatan COVID-19 hastalarında CRP seviyelerinin yükseldiği ve hastalığın şiddeti ve ölüm oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, hastaneye yatıştaki CRP değerleri hastalık şiddetinin, başka bir prospektif çalışmada da CRP seviyeleri solunum yetmezliğinin gelişimi ile korelasyon göstermiştir^{97,98}.

İnflamatuvar bir diğer belirteç olan LDH çalışmamızda vefat eden ve iyileşen hastalar arasında anlamlı olarak yüksek saptandı. MERS olan hastalarda LDH seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur⁹⁹. COVID-19 hastalarında da yüksek LDH değerleri ile daha kötü sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Yükselmiş LDH seviyeleri, çoklu organ hasarını yansıtmakta olup COVID-19 hastalarındaki klinik sonuçları etkilemektedir. Spesifik olarak, yüksek LDH'li hastalarda ciddi hastalık olasılığında > 6 kat, ölüm olasılığında > 16 kat artış saptanmıştır¹⁰⁰.

Koagülasyon göstergesi olarak kullanılan D-dimer değerleri çalışmamızda vefat eden hastalarda iyileşen hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. 41 COVID-19 hastasını

klirik ve laboratuvar testleri ile inceleyen Huang ve ark. kritik hastaların diğerk hastalara göre 5 kat daha yüksek D-dimer değerklerine sahip olduğunu bildirmişlerdir¹⁰¹. 183 COVID-19 hastasıyla yapılan başka bir çalışmada Tang ve ark. D-dimer düzeyinin, kritik hastalarda, kritik olmayanlara göre yaklaşık 3,5 kat daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır¹⁰². Geriye dönük bir çalışmada Yao ve ark. Wuhan'daki bir hastanede yatan 248 COVID-19 hastasının klinik ve radyolojik bulgularını analiz ederek, kritik hastalarda D-dimer düzeylerinin diğerk hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir¹⁰³.

Karaciğerk fonksiyon testleri olan AST ve ALT değerklendirildiğı zaman çalışmamızda vefat eden hastaların değerkleri yaşayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Albümin değerkleri ise iki grup arasında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Wang ve arkadaşları, COVID-19 hastalarının yaklaşık % 14-51'inin anormal ALT ve AST konsantrasyonlarına sahip olduğunu gösterdiler¹⁰⁴. Ning ve arkadaşları tarafından yapılan diğerk bir çalışmada, COVID-19 ile ölen hastaların % 52'sinin anormal serum AST düzeylerinin (> 40 U / l) olduğu gösterilmiştir¹⁰⁵.

Böbrek fonksiyon testleri olan üre ve kreatinin değerklendirildiğı zaman çalışmamızda vefat eden hastalarda iyileşen hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çin Wuhan'da yürütölen geniş bir prospektif kohort çalışmasında, COVID-19 ile hastanede yatan hastalarda yüksek böbrek hasarı prevalansı gözlemlenmiştir. Hastaların % 5.1'inde yatış sırasında akut böbrek yetmezliğı geliştiğı gösterilmiştir. Böbrek hasarının varlığı, daha fazla hastane içi ölümlle ilişkilendirilmiştir¹⁰⁶.

Çalışmamızda vefat eden hastalarda iyileşen hastalara göre potansiyel prediktör testlerden olan prokalsitonin ve ferritin değerkleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Pastora J ve ark. vefat eden ve iyileşen COVID-19 hastaları arasında başvuru sırasında ferritin seviyelerini karşılaştıran çalışmaları değerklendirmiş ve vefat edenlerin, iyileşenlere göre normalden 3 ila 4 kat daha yüksek olan 1400 ng/mL civarında ferritin seviyeleri göröldüğünü saptamıştır¹⁰⁷. Prokalsitonin seviyeleri genel olarak COVID-19 hastalarında hastaneye başvuru sırasında normal olarak bulunmuştur. Hastane yatışları sırasında eklenen sekonder bakteriyel enfeksiyonları sonrası yükselmekte ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir¹⁰⁸.

Kardiyak enzim olan troponin I çalışmamızda vefat eden hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Shi ve ark. 416 COVID-19 hastanın 82'sinde (%19,7) miyokardiyal hasar tespit etmiştir. Miyokardiyal hasar saptanan hastaların mortaliteleri 4.5 kat daha yüksek olarak saptanmıştır¹⁰⁹.

Bu çalışmada vefat eden hastaların NEWS2 ve LOW-HARM skorlarının iyileşen hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. NEWS2, COVID-19 hastalarının mortalite değerlendirmesinde qSOFA, CRB-65 ve SIRS gibi skorlara göre daha üstün bulunmuştur. NEWS2'nin avantajı hipoksi ve oksijen desteğini de skorlama paramatresi olarak almasıdır¹⁰. LOW-HARM skoru COVID-19 hastalarında mortalite öngörüsü için geliştirilmiştir⁹. Yeni geliştirilen skorlama yöntemi olduğu için yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda LOW-HARM skorunun duyarlılığı, NEWS2 skorunun özgüllüğü daha yüksek olarak saptandı.

6. SONUÇ

Bu çalışmada COVID-19 tanısı ile takip edilen hastalarda mortaliteyi öngörmek için bakılan laboratuvar parametreleri lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, hemoglobin, NLO, üre, kreatinin, BUN, CPK, Troponin I, LDH, AST, ALT, Albümin, kan gazı laktatı, ferritin, D-dimer, fibrinojen, CRP ve prokalsitonin vefat eden hastalar ile survival hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptadık. Ayrıca hem NEWS2 hem de LOW-HARM skorunun mortalite ile vefat eden hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu laboratuvar parametrelerinin ve skorlamalarının mortaliteyi tahmin etmede faydalı olabileceği düşünülmektedir.

COVID-19 hastalığında komorbiditeler mortaliteyi etkilemektedir. Bizim çalışmamızda hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, KOAH, KBY ve malignitelerin mortalite üzerinde önemli rollerini vurguladık. Bu çalışmada LOW-HARM ve NEWS2 skorlarının COVID-19 hastalarının mortaliteyi öngörmede etkili olabileceğini göstermiş olduk.

7. KAYNAKLAR

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/nejmoa2002032
5. Temgoua MN, Endomba FT, Nkeck JR, Kenfack GU, Tochie JN, Essouma M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) as a Multi-Systemic Disease and its Impact in Low- and Middle-Income Countries (LMICs). *SN Compr Clin Med*. Published online July 2020:1-11. doi:10.1007/s42399-020-00417-7
6. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
7. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. www.covid19treatmentguidelines.nih.gov
8. 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(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
9. Soto-Mota A, Marfil-Garza BA, Martínez Rodríguez E, et al. The low-harm score for predicting mortality in patients diagnosed with COVID-19: A multicentric validation study. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(6):1436-1443.
10. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, et al. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from

- Covid-19—a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020;28(1):1-8.
11. Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):3-11.
 12. Pamuk S, Özkan A, Polat B. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and management of COVID-19. *Turkish J Ear Nose Throat*. 30(Supp: 1):1-9.
 13. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect*. 2020;22(2):69-71. doi:<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.004>
 14. Lai X, Wang M, Qin C, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) Infection Among Health Care Workers and Implications for Prevention Measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e209666-e209666. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2020.9666](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9666)
 15. Mahase E. Coronavirus: covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *BMJ*. 2020;368:m641. doi:[10.1136/bmj.m641](https://doi.org/10.1136/bmj.m641)
 16. Rashedi J, Mahdavi Poor B, Asgharzadeh V, et al. Risk Factors for COVID-19. *Le Infez Med*. 2020;28(4):469-474.
 17. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2005;41(Supplement_7):S504-S512.
 18. Rizzo P, Dalla Sega FV, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? Published online 2020.
 19. 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(10229):1054-1062.
 20. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8. doi:[10.1038/s41368-020-0074-x](https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x)

21. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(6):H2373-9. doi:10.1152/ajpheart.00426.2008
22. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-337. doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6
23. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
24. Wang P, Lu J, Jin Y, Zhu M, Wang L, Chen S. Statistical and network analysis of 1212 COVID-19 patients in Henan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;95:391-398. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.051
25. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.
26. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
27. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797. doi:10.1371/journal.pone.0035797
28. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020;76:71-76. doi:10.1016/j.ijsu.2020.02.034
29. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. Published online 2020.
30. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523.
31. Hofer U. Viral evolution: fooling the coronavirus proofreading machinery. *Nat Rev*

- Microbiol.* 2013;11(10):662-663. doi:10.1038/nrmicro3125
32. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):404-412.
 33. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
 34. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106504.
 35. Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1-12.
 36. Fang B, Meng QH. The laboratory's role in combating COVID-19. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):400-414. doi:10.1080/10408363.2020.1776675
 37. Singhanian N, Bansal S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, McCullough PA, Singhanian G. Current overview on hypercoagulability in COVID-19. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(5):393-403.
 38. Kiss S, Gede N, Hegyi P, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Med Microbiol Immunol.* Published online 2020:1-15.
 39. Tigner A, Ibrahim SA, Murray I. *Histology, White Blood Cell.* StatPearls Publishing; 2020. Accessed March 14, 2021.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33085295>
 40. Larosa DF, Orange JS. 1. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2 Suppl):S364-9; quiz S412. doi:10.1016/j.jaci.2007.06.016
 41. Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol.* 2018;9:113. doi:10.3389/fphys.2018.00113
 42. Sudhir U, Venkatachalaiah RK, Kumar TA, Rao MY, Kempegowda P. Significance

- of serum procalcitonin in sepsis. *Indian J Crit care Med peer-reviewed, Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2011;15(1):1-5. doi:10.4103/0972-5229.78214
43. Dias BH, Rozario AP, Olakkengil SA, V A. Procalcitonin Strip Test as an Independent Predictor in Acute Pancreatitis. *Indian J Surg.* 2015;77(Suppl 3):1012-1017. doi:10.1007/s12262-014-1112-8
 44. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9:754.
 45. Herrick S, Blanc-Brude O, Gray A, Laurent G. Fibrinogen. *Int J Biochem Cell Biol.* 1999;31(7):741-746. doi:10.1016/s1357-2725(99)00032-1
 46. Vilar R, Fish RJ, Casini A, Neerman-Arbez M. Fibrin (ogen) in human disease: both friend and foe. *Haematologica.* 2020;105(2):284.
 47. Hayıroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin Aİ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(6):842-848.
 48. Bounds EJ, Kok SJ. *D Dimer*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed March 14, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613718>
 49. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(6):2245-2249.
 50. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti S V. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(8):760-769. doi:10.1016/j.bbagen.2010.03.011
 51. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti S V, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009;23(3):95-104. doi:10.1016/j.blre.2008.08.001
 52. Vargas-Vargas M, Cortés-Rojas C. Ferritin levels and COVID-19. *Rev Panam Salud Pública.* 2020;44:e72.
 53. Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(10):e23618.
 54. Ohtsuki I, Morimoto S. Troponin. In: *Encyclopedia of Biological Chemistry: Second*

- Edition. Elsevier Inc.; 2013;445-449. doi:10.1016/B978-0-12-378630-2.00195-X
55. Salvatici M, Barbieri B, Cioffi SMG, et al. Association between cardiac troponin I and mortality in patients with COVID-19. *Biomarkers*. 2020;25(8):634-640.
 56. Farhana A, Lappin SL. *Biochemistry, Lactate Dehydrogenase (LDH)*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed March 14, 2021.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491468>
 57. Farias L de PG de, Fonseca EKUN, Strabelli DG, et al. Imaging findings in COVID-19 pneumonia. *Clinics*. 2020;75.
 58. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E78.
 59. Gd R, Cj R, Lb H. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner society. *Radiology*. 2020;296:172-180.
 60. Farias L de PG de, Pereira HAC, Anastacio EPZ, Minenelli FF, Teles GB da S. The halo sign as a chest computed tomography finding of COVID-19. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAI5742. doi:10.31744/einstein_journal/2020AI5742
 61. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93.
 62. Huang P, Liu T, Huang L, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*. 2020;295(1):22-23.
 63. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41-E45.
 64. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192-206.
 65. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory

- specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-1179.
66. Zhang Y, Chen C, Zhu S, et al. Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *China CDC Wkly*. 2020;2(8):123-124.
67. Zhang W, Du R-H, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386-389.
68. Memish ZA, Assiri AM, Al-Tawfiq JA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) viral shedding in the respiratory tract: an observational analysis with infection control implications. *Int J Infect Dis*. 2014;29:307-308.
69. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40.
70. Fangyao LW, Leilei P, Xin Q, Chao L. Potential false-positive rate among the 'asymptomatic infected individuals' in close contact with COVID-19 patients Zhuang Guihua, Shen Mingwang, Zeng Lingxia, Mi Baibing, Chen.
71. Lei P, Fan B, Wang P. Differential diagnosis for coronavirus disease (COVID-19): beyond radiologic features. *Am J Roentgenol*. 2020;215(1):W19-W19.
72. Ali MJ, Hanif M, Haider MA, et al. Treatment options for COVID-19: a review. *Front Med*. 2020;7:480.
73. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Japan Acad Ser B*. 2017;93(7):449-463.
74. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(3):981-986.
75. Baranovich T, Wong S-S, Armstrong J, et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol*. 2013;87(7):3741-3751. doi:10.1128/JVI.02346-12
76. Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small

- animal model. *Antiviral Res.* 2014;105:17-21. doi:10.1016/j.antiviral.2014.02.014
77. Du Y, Chen X. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):242-247.
78. Meini S, Pagotto A, Longo B, Vendramin I, Pecori D, Tascini C. Role of Lopinavir/Ritonavir in the treatment of Covid-19: a review of current evidence, guideline recommendations, and perspectives. *J Clin Med.* 2020;9(7):2050.
79. Lin HXJ, Cho S, Meyyur Aravamudan V, et al. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence. *Infection.* Published online 2021. doi:10.1007/s15010-020-01557-7
80. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
81. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. *Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed March 16, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
82. Song Y, Zhang M, Yin L, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106080. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106080
83. Tufan A, Güler AA, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(SI-1):620-632.
84. Harapan H, Itoh N, Yufika A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health.* 2020;13(5):667-673. doi:10.1016/j.jiph.2020.03.019
85. Turgutkaya A, Yavaşoğlu İ, Bolaman Z. Application of plasmapheresis for Covid-19 patients. *Ther Apher Dial Off peer-reviewed J Int Soc Apher Japanese Soc Apher Japanese Soc Dial Ther.* 2021;25(2):248-249. doi:10.1111/1744-9987.13536
86. Wooding DJ, Bach H. Treatment of COVID-19 with convalescent plasma: lessons from past coronavirus outbreaks. *Clin Microbiol Infect.* Published online 2020.
87. COVID-19 İMMÜN (KONVALESAN) PLAZMA TEDARİK VE KLİNİK

KULLANIM REHBERİ. Accessed March 16, 2021.

<https://shgm.saglik.gov.tr/Eklenti/39179/0/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberipdf.pdf>

88. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-848.
89. Greenhalgh T, Treadwell J, Burrow R, Roberts N. NEWS (or NEWS2) score when assessing possible COVID-19 patients in primary care. *Cent Evidence-Based Med Nuff Dep Prim Care Heal Sci Univ Oxford.* 2020;20.
90. Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1875-1883.
91. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *bmj.* 2020;369.
92. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-1839. doi:10.1016/j.jiph.2020.07.014
93. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1915-1921. doi:10.1002/jmv.25889
94. Mesas AE, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, et al. Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241742.
95. Wang J-T, Sheng W-H, Fang C-T, et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(5):818.
96. Vasileva D, Badawi A. C-reactive protein as a biomarker of severe H1N1 influenza. *Inflamm Res.* 2019;68(1):39-46.
97. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, et al. C-Reactive protein as a prognostic

- indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242400.
98. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):128-136.
 99. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):752-761.
 100. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(9):1722-1726.
 101. Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;40:55-59.
 102. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847.
 103. Yao Y, Cao J, Wang Q, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J intensive care*. 2020;8(1):1-11.
 104. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428-430.
 105. Chen T, Wu DI, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*. 2020;368.
 106. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-838.
 107. Ahmed S, Ansar Ahmed Z, Siddiqui I, Haroon Rashid N, Mansoor M, Jafri L. Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19- A cross sectional study. *Ann Med Surg*. 2021;63:102163.
doi:10.1016/j.amsu.2021.02.009

108. Garrido P, Cueto P, Rovira C, et al. Clinical value of procalcitonin in critically ill patients infected by SARS-CoV-2. *Am J Emerg Med*. Published online November 2020. doi:10.1016/j.ajem.2020.11.011
109. Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses*. 2020;12(5). doi:10.3390/v12050527

