



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN COVİD 19 HASTALARINDA İNFLAMATUAR YANIT VE YOĞUN BAKIM SÜREÇLERİNİN YAŞA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Emre Gürağaç





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SÜREYYAPAŞA GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN COVİD 19 HASTALARINDA İNFLAMATUAR YANIT VE YOĞUN BAKIM SÜREÇLERİNİN YAŞA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Emre Gürağaç

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emine Aksoy

Tez Danışman Yardımcısı: Dr. Barış Yılmaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Göğüs hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca tıbbi ve akademik bilgisi, hastalara yaklaşımı ve şefkati nedeniyle örnek aldığım, tezimin hazırlık sürecinde çok büyük katkıları olan, asistanlık eğitim süremin büyük bir kısmında başhekimlik görevi yapmış hocam Prof. Dr. Zühal Karakurt'a,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin ilk aşamasından itibaren her zaman desteğini hissettiğim tez danışmanım Doç Dr. Emine Aksoy'a ve tez danışman yardımcım Uzm. Dr. Barış Yılmaz'a,

Göğüs hastalıkları uzmanı olarak yetişme sürecimde bilgi ve tecrübelerini bana aktaran tüm hocalarıma, uzman ağabey ve ablalarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Her türlü desteği ve ilgisi ile bu süreç boyunca yanımda olan Ömer Çağatay Mehmetoğlu'na,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, sevgi ve ilgilerini her zaman hissettiğim annem Belgin Gürağaç, babam Taner Gürağaç ve kardeşim Emir Gürağaç'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emre Gürağaç

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iii**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **v**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **ix**

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

SARS COV 2 VE COVİD 19 HASTALIĞI **3**

YAŞLANMA **20**

GEREÇ VE YÖNTEM **23**

BULGULAR **29**

TARTIŞMA **42**

SONUÇ **47**

KAYNAKLAR **47**

KISALTMALAR

ACE-2: Angiotensin Converting Enzyme 2

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

ARDS: Akut Respiratuar Distress Sendromu

AST: Aspartat Aminotransferaz

BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CO-RADS: Covid 19 Reporting And Data System

COVID-19: Corona Virus Disease 2019

CRP: C Reaktif Protein

FiO2: Fraction Of Inspired Oxygen (Solunan Havada Oksijen Oranı)

GGT: Gamaglutamil Transferaz

GLC: Kan Glukoz Düzeyi

HB: Kan Hemoglobin Düzeyi

HCO3: Kan Bikarbonat Düzeyi

HFNO: High Flow Nasal Oxygen (Yüksek Akımlı Nazal Oksijen)

HIV: Human Immundeficiency Virus

IL: İnterlökin

INR: International Normalized Ratio

IGM: İmmunglobulin M

IGG: İmmunglobulin G

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KRE: Kreatinin

LDH: Laktat Dehidrojenaz

LYM: Lenfosit Sayısı

MERS-COV: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

MOFS: Multiorgan Failure Syndrome (Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu)

NEU: Nötrofil Sayısı

NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı

PA Akciğer Grafisi: Posterior-Anterior Akciğer Grafisi

PAO2: Parsiyel Oksijen Basıncı

PCO2: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

PEEP: Positive End Expiratory Pressure

PLT: Trombosit Sayısı

P/F: PAO2/FİO2 Oranı

RNA: Ribonükleik Asit

PCR: Polymerase Chain Reaction

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS-COV: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SD: Standart Deviation

SpO2: Oksijen Saturasyonu

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

T.BİL: Total Bilirubin

WBC: Beyaz Küre Sayısı

WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

YAO2: Yüksek Akımlı Oksijen

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. SARS COV 2 şematik yapısı

Şekil 2. CORADS 5 ile uyumlu Toraks BT örneği

Şekil 3. ABD'de 1999 yılında 10.000 kişide tüm sebeplerle mortalite / yaş grafiği

Şekil 4. Çalışmanın akış şeması

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo1. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, yoğun bakım ünitesi yatış günleri ve mortalitelerinin karşılaştırılması

Tablo 2. Hastalarda hastaneye başvuru anındaki semptomların karşılaştırılması

Tablo 3. Hastaların yoğun bakım ünitesinde aldığı tedavilerin karşılaştırılması

Tablo 4. Hastaların yoğun bakım ünitesine yattıkları gün alınan kan sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 5. Hastaların yoğun bakım ünitesinden taburculuğundaki kan sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 6. Hastaların yoğun bakım ünitesinden taburcu olduktan sonraki 3. ay poliklinik kontrollerinde alınan kan sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 7. Hastaların taburculuk sonrası 3 aylık dönemde toplam hastane ve acil servis başvuruları ile yeniden yoğun bakım ünitesine yatış sayılarının karşılaştırılması

Tablo 8. Hastaların YBÜ yatış günü, taburculuk sonrası 3 ayda toplam hastane, acil servis başvuruları ile yeniden yoğun bakım ünitesine yatış sayılarının ve olası karıştırıcı faktörlerin karşılaştırılması

Tablo 9. Hastalarda mortaliteyi öngörebilecek değişkenlerin karşılaştırılması

Tablo 10. Hastalarda mortaliteyi öngörebilecek diğer değişkenlerin karşılaştırılması

Tablo 11. Mortalite risk faktörleri

ÖZET

Giriş: Sars Cov 2 virüsü ve neden olduğu Covid 19 hastalığı 2019 yılında ortaya çıkmış, çok kısa süre içerisinde tüm dünyaya yayılarak pandemi halini almış ve hepimizin hayatında önemli değişikliklere neden olmuştur. İnsanlar yaşlandıkça immün sistemin bazı değişikliklerden geçtiği ve kişilerin bazı enfeksiyonlara daha yatkın hale geldiği bilinmektedir. Bu çalışmada yaş değişkeninin; Covid 19 hastalık sürecindeki inflamasyon derecesine, hastane içi ve taburculuk sonrası hastalık seyrine etkisini belirleyerek hastalıktan daha fazla etkilenebilecek grubu tanımlamak; bunun arkasındaki immünolojik mekanizmaların aydınlatılmasına yardımcı olmak, böylece bu hastalara daha erken ve daha etkin tedavi sunulmasına katkı sağlamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma ileriye dönük gözlemsel kohort yöntemiyle yapıldı. Çalışmaya 11.03.2020-31.12.2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan erişkin hastalardan 50 yaş ve altında olanlar (genç grup) ile 65 yaş ve üstünde olanlar (yaşlı grup) dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, semptomları, aldıkları oksijen-ventilasyon destekleri, yoğun bakım ünitesinde yatış gün sayıları, aldıkları medikal tedaviler, yoğun bakım yatışında, taburculuk günü ve 3.ay kontrolde hemogram, biyokimya, kan gazı ve inflamatuar belirteç değerleri kaydedildi. Taburculuk sonrası hastalar 3 ay takip edildi, 3 ay içinde tüm nedenlerle yeniden acil servis, yoğun bakım ünitesi ve toplam hastane yatış ve/veya başvuru sayıları kaydedildi. İki grubun kaydedilen verileri kıyaslanarak istatistiksel anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 96 kadın (%36.4), 168 (%63.6) erkek olmak üzere toplam 264 erişkin hasta katıldı. Genç grupta ortalama yaş 41 (±8), yaşlı grupta ortalama yaş 76 (±7) olarak saptandı. Covid 19 PCR testi genç grupta 56 kişide (%80) yaşlı grupta 152 kişide (%78.4) pozitif saptandı. Genç grupta 30 (%42.9), yaşlı grupta 175 (%90.2) hastada 1 veya daha fazla komorbid hastalık mevcuttu. Genç grupta en sık komorbidite 17 hastada (%24.3) saptanan diabetes mellitus olarak görüldü. Bunu 12 hastada (%17.1) görülen hipertansiyon izlemekteydi. Yaşlı grupta, en sık komorbidite 118 hastada (%60.8) görülen hipertansiyondu. İkinci sıklıkta 77 hastada (%39.7) görülen diabetes mellitus gelmekteydi.

Genç grupta ortanca yatış gün sayısı 8, yaşlı grupta ortanca yatış gün sayısı 10 olarak izlendi, genç grupta yoğun bakımda yatış gün sayısı yaşlı grupla kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşüktü. (p=0.01) Genç gruptan 6 (%8.6), yaşlı gruptan 105 hasta (%54.1) yoğun bakım ünitesinde exitus oldu. Genç grupta mortalite anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0.001). Odds Oranı 12.58 (%95 Güven Aralığı 5.20-30.44, p<0.001) olarak hesaplandı.

Genç grupta 60 hasta (%85.7), yaşlı grupta 186 hasta (%95.9) en az bir yöntem ile destek oksijen tedavisi aldı. Yaşlı grupta invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı genç grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (p<0.001). Tocilizumab gençlerde daha fazla kullanılmıştı, bunun dışında iki gruba verilen tedavilerde anlamlı farklılık saptanmadı.

İki grubun yoğun bakım ünitesine yatış kan sonuçları kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı. Yoğun bakım ünitesinden taburculuk kanlarına bakıldığında yaşlılarda CRP, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı daha yüksek bulundu. Benzer şekilde 3. Ay kontrolündeki kan sonuçları kıyaslandığında yaşlı grupta nötrofil sayısı, D dimer, nötrofil/lenfosit oranı, LDH daha yüksek, lenfosit sayısı daha düşük saptandı.Hastaların yoğun bakım ünitesinden taburculuk sonrası 3 aylık dönemde tüm sebeplerle toplam hastane ve acil servis başvuruları ile yeniden yoğun bakım ünitesine yatış oranları karşılaştırıldığında**,** hepsi yaşlı grupta anlamlı olarak daha yüksekti. (Sırasıyla p=0.006, p<0.001, p=0.006)

Covid 19 nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatan hastalarda mortalite ile ilişkili risk faktörleri incelendiğinde; 65 yaş üzeri olanlar hastalarda mortalite riskinin yaklaşık 40 kat, non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda yaklaşık 6 kat, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda yaklaşık 15 kat, tociluzumab kullanılmak zorunda kalınan hastalarda 9 kat ve yatış anında ölçülen LDH değerinde her 1 birim yükselmede mortalite riskinin 1 kat artacağı Binary Logistik Regresyon Analiz Backward LR yöntemi kulanılarak gösterilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda yaşlı hastalarda gençlere göre Covid 19'a bağlı yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite daha yüksek bulunmuştur. Yaş, invaziv veya non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, tocilizumab gereksinimi ve LDH yüksekliği mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Aynı zamanda yaşlı hastalarda taburculuk sonrası 3 ayda gençlere göre yeniden hastane ve acil servis başvurusu ile yeniden yoğun bakım ünitesine yatış sayısı daha yüksek saptanmıştır. Bu duruma yaşlı hastalarda toplam komorbidite sayısının fazla olması ile birlikte, edinsel bağışıklık işlevlerinin doğal bağışıklık işlevlerinden daha düşük olması da neden olmuş olabilir. Nitekim çalışmamızda yaşlı hastalarda gençlere göre lenfosit sayısı daha düşük, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, Covid 19 hastalık sürecinde genç ve yaşlı hastalarda inflamatuar yanıt düzeyinin benzer ancak inflamasyon karakterinin farklı olduğunu, yaşlıların Covid 19 hastalığından daha çok etkilendiğini ve taburculuk sonrasında da daha yakın takip edilmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid 19, yaş, mortalite, inflamasyon belirteçleri, hastane başvuru sayısı, yoğun bakım ünitesi, nötrofil/lenfosit oranı

ABSTRACT:

Aim: Covid 19 disease caused by Sars Cov 2 virus emerged in 2019; it spread all over the world in a very short period of time, became a pandemic and caused significant changes in our lives. It is known that as people age, immune system goes through changes and older people become more prone to certain infections. Drawing on the data collected during patients' stay in hospital and 3 months after their discharge, in this study, we assess the impact of age factor on the level of inflammation and overall disease process. Thus, by identifying the group that is more affected by the disease and the immunological mechanism behind it, we aim to help these patients with earlier and more effective treatments.

Method: This is a prospective observational cohort study. Adult patients aged 50 and under (younger group) or aged 65 and over (elderly group) who are hospitalized in the Intensive Care Unit of the University of Health Sciences Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Turkey between 11.03.2020-31.12.2020 with a definite or highly probable Covid 19 diagnosis were included in the study. Demographic characteristics, symptoms, oxygen-ventilation support, medical treatments, duration of stay in the intensive care unit, complete blood count, biochemical profile tests, arterial blood gas and inflammatory marker values on the day of admission, at discharge and in the 3rd month outpatient control were recorded. After discharge, patients were followed up for 3 months. The number of emergency service admissions, total number of hospital admissions, and the number of readmissions to intensive care unit within 3 months were recorded. Recorded data of the two groups were compared in terms of statistical difference.

Results: A total of 264 adult patients, 96 women (36.4%) and 168 (63.6%) men, participated in the study. The mean age was 41 (±8) in the younger group and 76 (±7) in the elderly group. Covid 19 PCR test results were positive for 56 patients (80%) in the younger group and for 152 patients (78.4%) in the elderly group. 30 (42.9%) patients in the younger group and 175 (90.2%) patients in the elderly group had at least one comorbid disease. The most common comorbidity in the younger group was diabetes mellitus, which was detected in 17 patients (24.3%), followed by hypertension in 12 patients (17.1%). In the elderly group, most common comorbidity was hypertension, detected in 118 (60.8%) patients. Diabetes mellitus was the second most common and it was detected in 77 (39.7%) patients.

The median number of hospitalization days in the intensive care unit was 8 in the younger group and 10 in the elderly group. The number of hospitalization days in the intensive care unit was significantly lower in the younger group compared to the elderly group. ($p=0.01$). 6 (8.6%) patients from the younger group and 105 patients (54.1%) from the elderly group died in the intensive care unit. Mortality rate was significantly lower in the younger group ($p<0.001$). Odds ratio was 12.58 (%95 confidence interval 5.20-30.44, $p<0.001$).

60 patients (85.7%) in the younger group and 186 patients (95.9%) in the elderly group received supplemental oxygen therapy through a nasal cannula, an oxygen mask, or a high flow nasal oxygen machine.

The need for invasive mechanical ventilation was found to be significantly higher in the elderly group compared to the younger group. ($p<0.001$). Tocilizumab was used more in younger people, apart from that, no significant difference was found in the treatments given to the two groups.

On the day of admission to the intensive care unit, no statistically significant difference was found between the blood test results of the two groups. However; neutrophil/lymphocyte ratio, neutrophil count and CRP were found to be higher in the elderly group on the day of discharge from the intensive care unit. Similarly, neutrophil count, neutrophil/lymphocyte ratio, D dimer, LDH values were higher, and lymphocyte count was lower in the elderly group in the 3rd month outpatient control. Readmission rates to hospital, emergency service and intensive care unit within 3 months after discharge were higher in elderly patients. ($p=0.006$, $p<0.001$, $p=0.006$ respectively)

Risk of mortality was ~ 40 times higher in patients over age of 65, ~ 6 times higher in patients who need non-invasive mechanical ventilation, ~ 15 times in those who need invasive mechanical ventilation and it was ~ 9 times higher in patients who had to use tocilizumab. Higher level of LDH was also associated with mortality.

Conclusion: In this study, the duration of stay in the intensive care unit, the need for invasive mechanical ventilation, and mortality rate due to Covid 19 were found to be higher in elderly people compared to younger people. Risk factors associted with mortality were age, the need for invasive and/or non invasive mechanical ventilation, the need for tocilizumab and higher level of LDH. Readmission to hospital, emergency department and intensive care unit is more often in elderly people within 3 months after discharge. This may be due to the higher number of comorbidities in elderly patients as well as lower adaptive immune functions compared to innate immune functions. Indeed, in our study, lymphocyte count was lower, neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio were higher in elderly patients compared to younger patients. The results obtained from this study suggest that age affects the character rather than the level of the inflammatory response to Sars Cov 2. The study also shows that the elderly are more affected by Covid 19 disease and that they should be monitored more closely after discharge.

Key Words: Covid 19, age, mortality, inflammatory markers, number of hospital admissions, intensive care unit, neutrophil/lymphocyte ratio

1.GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanlık, tarih boyunca birçok salgın hastalık ile karşılaştı, birçok insan bu nedenle hayatını kaybetti, hatta bazı toplumlar tarih sahnesinden silindi. Salgın hastalıklar hayatımızda ölüm dışında da birçok probleme yol açtı, bazı insanlar hayatını bakıma muhtaç olarak sürdürmeye devam ederken, salgınlar tarih boyunca birçok politik, toplumsal, kültürel değişimi de beraberinde getirdi. Sonuçta insanlar bazı salgınları yendi, bazıları ile de birlikte yaşamayı öğrendi ve insanlık varlığını sürdürmeye devam etti.

Hayatımıza giren son büyük salgın 2019 yılı aralık ayında Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei Eyaleti'nde ortaya çıktı. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından Wuhan Şehri'nde üst üste viral pnömoni nedeniyle hastane yatışları bildirildi. Boğaz ağrısı, öksürük, burun akıntısı, ateş, nefes darlığı gibi belirtilerle ortaya çıkan; viral pnömoni ve ilerleyen süreçte akut respiratuar distress sendromu (ARDS), ciddi solunum yetmezliği ve diğer organ yetmezlikleri ile ölüme sebep olabilen bu viral etken Sars Cov 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2- Ciddi Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüs 2) olarak adlandırıldı. Etkenin yol açtığı hastalık ise ortaya çıktığı yıla ve etkenin viral sınıflandırmasına ithafen COVID 19 (Corona Virus Disease 19- Korona Virüs Hastalığı 19) olarak adlandırıldı.

30 Ocak 2020'de Covid 19 hastalığı Dünya Sağlık Örgütü Tarafından "Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu" ilan edildi. Hastalığın kıtalararası yayılması ve geniş kitleleri etkilemesi ile 11 Mart 2020'de yine Dünya Sağlık Örgütü tarafından Covid 19 Hastalığı "Pandemi" ilan edildi.

Hastalığın ortaya çıkışından itibaren bu çalışmanın sonlanım tarihi olan 01 Ocak 2021 tarihine kadar dünya çapında 82.993.420 laboratuvar ile doğrulanmış Covid 19 vakası bildirildi. Yine hastalığın başlangıcından aynı tarihe kadar dünya çapında 1.887.935 Covid 19 nedenli ölüm bildirildi. Mortalite oranı yaklaşık %2,2 olarak hesaplandı.

Türkiye'de laboratuvar tarafından doğrulanmış ilk Covid 19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde görülürken, Covid 19 kaynaklı ilk ölüm 18 Mart 2020 tarihinde bildirildi. Türkiye'de 01 Ocak 2021'ye kadar 2.194.272 doğrulanmış Covid 19 vakası ve 20.642 Covid 19 nedenli ölüm bildirildi. (1) Mortalite yaklaşık %0,9 olarak hesaplandı.

Covid 19 enfeksiyonuna bağlı hastane içi mortalitenin yaşla arttığı meta analizlerle gösterilmiştir. (2) Yaşlı popülasyonda taburculuk sonrasında da Covid 19 enfeksiyonunun etkilerinin devam edebileceği ve bu hastalarda genç popülasyona oranla yeni sağlık sorunları gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Mortalitenin ve morbiditenin yaşlı kişilerde daha yüksek olmasının inflamasyon derecesinin yüksekliği ile ilişkili olup olmadığı net değildir.

Bu çalışmada Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesi'ne 11 Mart 2020 ile 31 Aralık 2020 arasında Covid 19 tanısı ile yatan hastalardan 50 yaş ve altında olanlar ile 65 yaş ve üstünde olanların yoğun bakım ünitesine yatış, yoğun bakım ünitesinden çıkış ve taburculuk sonrası 3. ay kontrolündeki inflamatuar belirteç değerleri ve taburculuk sonrası ilk 3 aydaki tüm nedenlerle toplam acil servis/hastane/yoğun bakım ünitesi başvuruları karşılaştırılarak yaşın inflamasyonun ağırlığına, mortaliteye ve taburculuk sonrası prognoza etkisi değerlendirildi. 50 ve 65 yaş sınırları benzer konularda yapılmış çalışmalar (2) (3) ve Dünya Sağlık Örgütü dahil olmak üzere uluslararası sağlık kuruluşlarının yaşlılık tanımları baz alınarak seçildi.

Yaş değişkeninin; inflamasyon derecesine, hastane içi ve taburculuk sonrası hastalık seyrine etkisi belirlenerek hastalıktan daha fazla etkilenebilecek grubu tanımlamak; bunun arkasındaki immünolojik mekanizmaların aydınlatılmasına, böylece bu hastalara daha erken ve daha etkin tedavi sunulmasına ve taburculuk sonrasında da öncelikli olarak takip edilecek popülasyonun belirlenmesine yardımcı olmak amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 SARS COV 2 VE COVID 19 HASTALIĞI

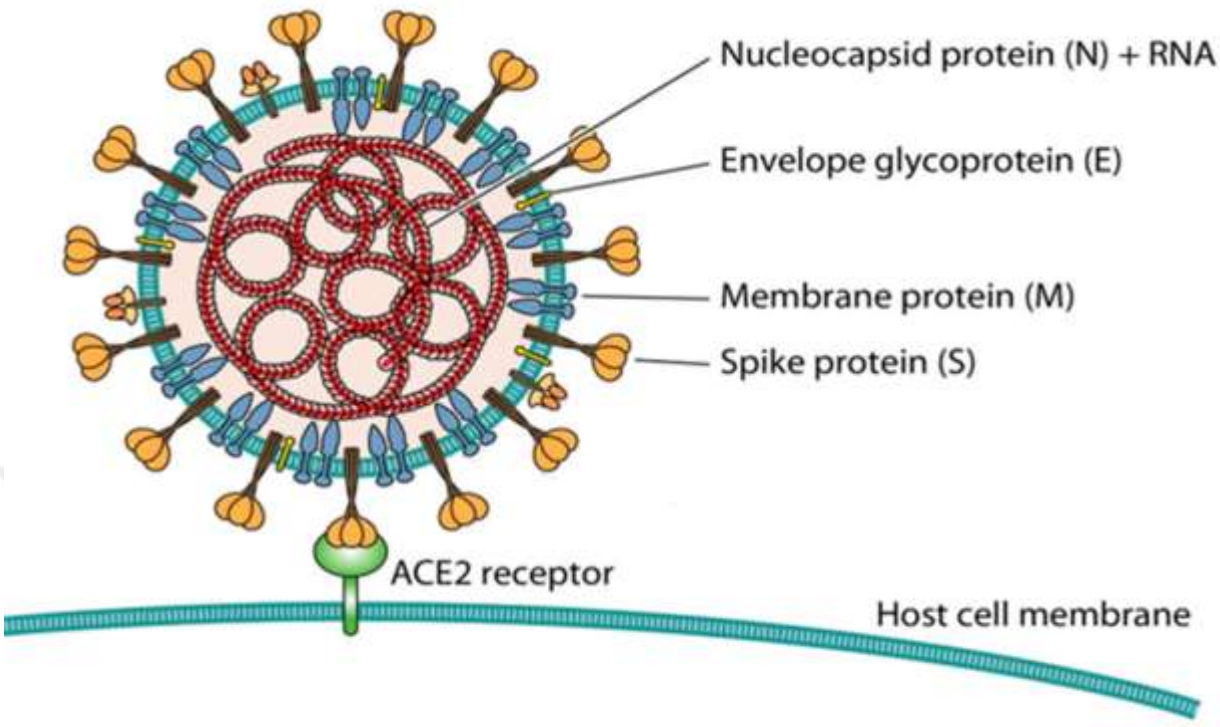
2.1.1 Sars Cov 2'nin Özellikleri

Sars Cov 2 virüsü taksonomik olarak Nidovirales takımı Coronaviridae ailesi Coronavirinae alt ailesi Beta Coronavirinae cinsi içinde yer almaktadır. (4) Coronavirinae alt ailesi uzun yıllardır tanımlanmış olup hayvanlarda ve insanlarda enfeksiyona neden olan birçok virüs içerir.

Mevsimsel üst solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinden bazıları ile birlikte, viral pnömoni ve akut ciddi solunum yetmezliği tablosu ile 2002 yılında karşımıza çıkan SARS COV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Ciddi Akut Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüs) ve 2012 yılında karşımıza çıkan MERS COV (Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus- Orta Doğu Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüs) virüsleri de bu aile içinde sınıflandırılmıştır.

SARS COV 2, pozitif polariteli tek sarmallı RNA virüsüdür. (4) Sitoplazmada replike olur. Çift tabaka fosfolipitten oluşan viral zarfı bulunur. Zarf üzerinde S proteini, E proteini, M proteini, N proteini içerir. (5) S (spike) proteini glikoprotein yapıdadır ve virüsün hücreye tutunmasını sağlar. Akciğerde bulunan Tip 2 Alveolar Hücrelerdeki ACE-2 (anjiotensin dönüştürücü enzim 2) reseptörüne bağlanır. (5) E (envelope-zarf) ve M (membran) proteinleri sentezlenen viral partikülerin biraya gelmesini ve paketlenmesini sağlar. N (nükleokapsid) proteini ise viral RNA'nın paketlenmesinde görevlidir. Virüse karşı oluşan hücresel immün yanıtla direkt ilişkilidir.

SARS COV 2 ayrıca 16 adet yapısal olmayan protein içerir, bu proteinler interferon sinyalinin baskılanması, sitokin salınımının artışı gibi viral patogenezi etkileyen birçok süreçte görev alır.



Şekil 1. SARS COV 2 şematik yapısı (6)

2.1.2 Covid 19 Tanısı

Covid 19 kesin tanısı ateş, öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı, nefes darlığı gibi uygun semptom gösteren hastalarda solunum yolu örneklerinde PCR (polymerase chain reaction) yöntemiyle SARS COV 2 virüsünün varlığının gösterilmesi ile konulur. Bronkoskopik lavaj daha duyarlı olmakla birlikte tüm solunum yolu mukozasından (nazal, faringeal, nazofaringeal) alınan sürüntü örnekleriyle de aynı yöntem uygulanabilir.

PCR yönteminin dezavantajı düşük viral yükle enfekte kişilerde yanlış negatif sonuçlanabilmesidir. Viral yük standart düzeyde olduğunda bile örnek çubuğu viral yükün düşük olduğu bir bölgeye denk gelebilir ve benzer şekilde test yanlış negatif sonuçlanabilir. PCR yönteminin sensitivitesi ile ilgili farklı çalışmalarda farklı sonuçlar olmakla birlikte %60-80 arasında değişmektedir. (7) Spesifitesi oldukça yüksek olup yaklaşık %99 olarak bildirilmiştir.

Toraks BT'de belirli radyolojik paternlerin görülmesi de Covid 19 tanısı açısından oldukça anlamlı olabilir. Toraks BT sensitivitesi farklı çalışmalarda %80-96 arasında saptanmıştır. Bu oran PCR yönteminden bile daha yüksektir. (8) Sensitivitesi yüksek olmakla birlikte Toraks BT'nin spesifitesi düşüktür, değerlendiren kişiye göre tanı olasılığı değişebilir, diğer viral pnömonilerle veya enfeksiyöz olmayan patolojilerle karıştırılabilir.

Covid 19 tanısı için kanda spesifik antikor (IgM-IgG) düzeyleri ölçülmesi de gündeme gelmiştir. Anti-SARS COV 2 IgM en erken 4. günde saptanabilirken, pik düzeye ulaşması 2 haftayı bulmakta ve saptanamaz düzeye gelmesi 7 hafta sürebilmektedir. (9) IgM erken dönemde negatif olabileceğinden ve bu süre kişiden kişiye değişebileceğinden Anti-SARS COV 2 IgM negatifliği SARS COV-2 enfeksiyonunu dışlamadığı gibi IgM pozitifliği de 7 haftaya kadar uzayabildiğinden akut enfeksiyonu göstermeyebilir.

Anti-SARS COV 2 IgG düzeyinin hastalık sonrası saptanabilir düzeyde kalma süresi kişiden kişiye oldukça değişkendir. Öte yandan Anti-SARS COV 2 IgG düzeyi ile koruyuculuk arasında doğrudan bir ilişki yoktur. Yukarıda belirtilen nedenlere ek olarak insanları enfekte edebilen başka koronavirüslerle çapraz pozitiflik de olabildiğinden spesifik antikorların Covid 19 tanısında kullanımı oldukça kısıtlıdır.

Covid 19 tanısı için hastane ve diğer sağlık kuruluşlarına başvurmadan hasta tarafından uygulanabilen hızlı antijen test kitleri geliştirilmiştir. Bu yöntemde hasta test kitinden çıkan swab ile kendisinden nazal sürüntü örneği alır, bunu yine test kitinden çıkan bir solüsyon içinde çözer ve solüsyonu test çubuğuna damlatır. Yaklaşık 15 dakika içinde test sonuçlanır. Hastane veya diğer sağlık kuruluşlarına başvurmadan yapılabilmesi, hızlı, ucuz ve tekrarlanabilir olması bu yöntemin avantajı olmakla birlikte, bu yöntemin sensitivitesi düşüktür (%65). (10) Semptomatik hastalarda sensitivite daha yüksektir. Spesifite %99 saptanmıştır.

2.1.3. Covid 19 Hastalığı Ve Patogenezi

SARS COV 2 ile enfekte olduktan sonra semptom süresi ortalama 5 gün olarak gösterilmiştir. Covid 19 hastaya, genetik ve çevresel faktörlere, viral faktörlere göre asemptomatik seyredebilir; ateş, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, tat-koku kaybı, boğaz ağrısı, ishal, kas ağrısı, nefes darlığı, sırt-göğüs ağrısı gibi belirtiler gösterebilir.

Hastalık seyri viral replikasyonun fazla olduğu ve ilk konak cevabının başladığı viral faz (ilk 7 gün) ve bazı hastalarda abartılı immün yanıtın görüldüğü, viral yükün nispeten az olduğu inflamasyon fazı (7. günden sonra) olarak ikiye ayrılabilir. (11) Hastalarda özellikle inflamasyon fazında kontrolsüz sitokin salınım sendromu, akut respiratuar distress sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği görülebilir, hastalar hipoksik solunum yetmezliği, trombotik olaylar veya organ yetmezlikleri nedeniyle kaybedilebilir.

Virüs spike(S) proteini ile solunum yolu mukoza hücreleri üzerinde ACE-2 reseptörüne tutunur (4) , viral RNA virüs ve hücre membranlarının füzyonu ile hücre içerisine aktarılır. Viral RNA sitoplazma içinde replike olur, viral N(nükleokapsid) proteini ile yeni sentezlenen nükleik asitin stabilizasyonu sağlanır, yeni viral nükleik asitler E (envelope) ve M (membran) proteinleri ile paketlenir ve yeni hücrelerdeki ACE 2 reseptörlerine tutunmak üzere vücuda dağılır. ACE 2 reseptörleri en fazla akciğer tip 2 alveolar hücreleri, miyokard hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, renal proksimal tubul hücreleri ve ince barsak enterositlerinde olmak üzere birçok farklı hücrede bulunabilir. Bu da virüsün birçok farklı organı etkileyebilmesine ve hastalık sürecinde birçok sistemi ilgilendiren semptomların ortaya çıkmasına neden olur.

Konak savunmasında ilk yanıt doğal bağışıklık sistemi ile başlar. Öncelikle nötrofiller, dendritik hücreler ve natural killer (doğal öldürücü) hücreler uyarılır. Dendritik hücreler viral antijenleri fagosite eder ve lenf noduna göç ederek antijenleri T lenfositlere sunarlar. Antijen sunan hücreler aracılığı ile T lenfosit yanıtı tetiklenir. İnflamatuar sitokinlerin yapımı ve salınımı artar, T lenfositler ve diğer immun sistem bileşenleri B lenfositleri uyarır. B lenfositler aracılığıyla virüs spesifik IgM ve IgG antikorlar üretilir.

Çoğu hastada konak immün yanıtı enfeksiyonu günler içinde kontrol altına alırken bazı hastalarda özellikle 7. Günden sonra abartılı immün yanıt ve fazla sitokin salınımı ile seyreden ve makrofaj aktivasyon sendromu ile benzerlikler gösteren ‘’sitokin salınım sendromu’’ veya klinik pratikteki adıyla ‘’sitokin fırtınası’’ görülür. Kontrolsüz ve fazlaca üretilip salınan sitokinler akciğerlerde ciddi solunum yetmezliği ile seyreden ve yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren ARDS (akut respiratuar distress sendromu) tablosuna neden olurken, yaygın enflamasyon tüm vücutta vasküler endotel yapıların zarar görmesine, hiperkoagülabiliteye ve dolayısıyla trombotik olaylara neden olur. Sitokin salınım sendromu zamanında baskılanamazsa hastaların büyük kısmı çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilir.

2.1.4 Covid 19 Varyantları

SARS COV 2 gibi viral patojenler genom replikasyonu sırasındaki mutasyonlar ve viral rekombinasyon yöntemi ile sürekli genetik materyal değişimine uğrarlar. Yeni genetik materyalden sentezlenen proteinler; virüsün hücre yüzeyine tutunma, immun sistemi aktive etme veya immun sistemden kaçma gibi özelliklerinde değişiklere neden olabilir. Böylece virüslerin bulaş sıklığında ve enfekte ettiği kişideki hastalık şiddeti veya türünde farklılıklar olur. Konak hücreye daha hızlı ve kolay tutunabilen virüsler ve genellikle enfekte ettiği konakta ölüme neden olmayan virüsler daha fazla yayılır ve seçilime uğrar, böylece varyantlar ortaya çıkar.

SARS COV 2 virüsünün de birçok varyantı olmasına karşın dünya çapında etkili olmuş en önemli varyantlar şunlardır:

Alpha: Aralık 2020’de Dünya Sağlık Örgütü tarafından variant of concern (dikkate alınması gerek varyant) olarak tanımlandı, geriye dönük araştırmalarda ilk görülme tarihi Eylül 2020, görülme yeri Birleşik Krallık olarak belirlendi. Mayıs 2021’e kadar en yaygın görülen varyant olmaya devam etti, delta varyantın yayılmasıyla birlikte yavaşça kayboldu.

Beta: Aralık 2020’de variant of concern (dikkate alınması gerek varyant) olarak tanımlandı, geriye dönük araştırmalarda ilk görülme tarihi Mayıs 2020, görülme yeri Güney Afrika olarak belirlendi. Dünya çapında alpha varyant kadar etkili olmadı.

Delta: Mayıs 2021'de variant of concern (dikkate alınması gerek varyant) olarak tanımlandı, geriye dönük araştırmalarda ilk görülme tarihi Ekim 2020, görülme yeri Hindistan olarak belirlendi. Alpha varyantın yerini aldı, omicron varyantı görülene kadar en yaygın varyant olmaya devam etti.

Omicron: İlk kez Kasım 2021'de saptandı, yine Kasım 2021'de variant of concern (dikkate alınması gerek varyant) olarak tanımlandı, çok kısa süre içerisinde tüm dünyada en yaygın görülen varyant olarak yayıldı. Diğerlerine göre bulaşıcılığı en fazla olan varyant olmakla birlikte hastalık şiddeti ve hastane yatış gereksinimi daha azdır. (12)

2.1.5 Covid 19 Radyolojisi

Covid 19 hastalığında ilk uygulanan radyolojik tetkik ucuz olması, düşük radyasyon salınımı ve ulaşılabilir olması nedeniyle PA akciğer grafisidir, ancak PA akciğer grafisinin özellikle hastalığın erken döneminde veya yaygın akciğer tutulumu olmayan hastalarda tanısal değeri düşüktür. Covid 19 hastalığında PA akciğer grafisi tamamen normal olabileceği gibi her iki akciğer yaygın olarak da tutulabilir. Akciğer tutulumu olan hastalarda en sık saptanan radyolojik bulgu bilateral yamasal non homojen opasitelerdir. Plevral efüzyon oldukça nadirdir. Yaygın akciğer tutulumu olan hastalarda pnömotoraks gözlenebilir. Apse, kavite formasyonu ve nekroz nadir olup genellikle sekonder bakteriyel/fungal enfeksiyonlar nedeniyle oluşur.

Covid 19 hastalığının Toraks BT'de tipik görüntüsü bilateral multifokal periferik ve viseral plevraya yakın yerleşimli yamasal buzlu cam infiltrasyonlardır, buna aynı şekilde dağınık yamasal konsolidasyonlar da eşlik edebilir. (13) Covid 19 hastalığında Toraks BT'nin tanısal değeri akciğer grafisine göre çok daha yüksektir. Toraks BT'nin Covid 19 için sensitivitesi farklı çalışmalarda %80 ile 98 arasında saptanmış olup bu oran PCR yönteminden bile daha yüksektir. (8)

Covid 19 şüpheli hastalarda Toraks BT bulgularının uluslararası standardizasyonunu sağlanması amacıyla CORADS radyolojik raporlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre BT bulguları CORADS 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 olmak üzere gruplara ayrılır.

CORADS 0: Toraks BT görüntülerinin Covid 19 tanısının desteklenmesine veya dışlanmasına izin vermeyecek ölçüde ciddi artefaktlar/ hatalar içermesi veya teknik kalitenin yetersiz olması anlamına gelir.

CORADS 1: Toraks BT görüntülerinin normal olduğu veya enfeksiyöz olmayan patolojilere ait bulgular (amfizem, perifissüral nodüller, kitle, fibrozis…) içerdiği durumları ifade eder. Pulmoner ödeme bağlı interseptal kalınlaşmalar da bu grup içinde sınıflandırılır.

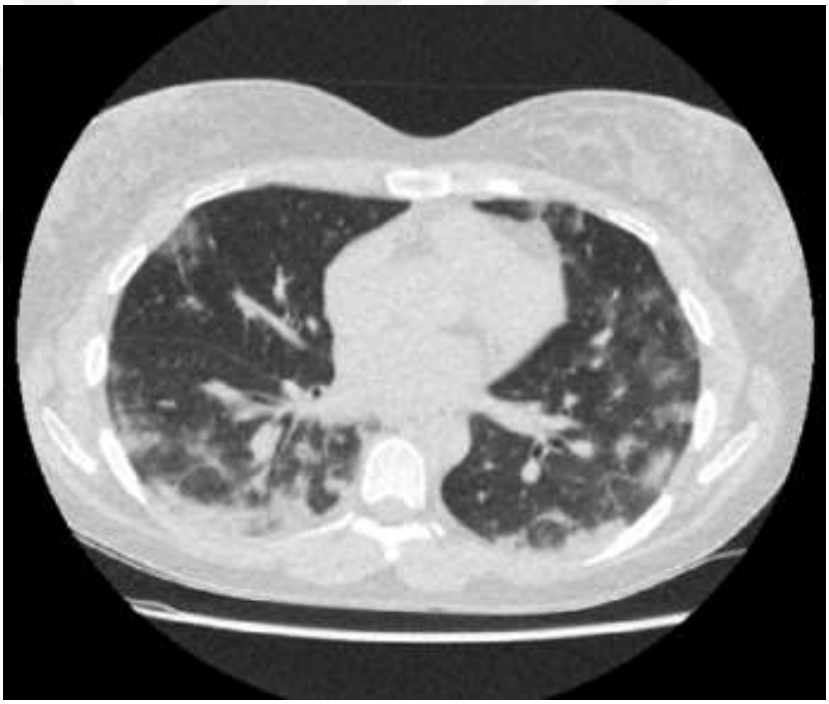
CORADS 2: Toraks BT görüntülerinde Covid 19 dışı enfeksiyon hastalıklarının tipik bulgularının görüldüğü durumları (İzole lober veya segmenter konsolidasyon, sentrilobüler nodüller veya tomurcuklanmış ağaç manzarası, kavite…) ifade etmek için kullanılır.

CORADS 3: Toraks BT görüntülerinin enfeksiyon ile uyumlu olduğu ancak Covid 19 açısından belirsiz olduğu durumları ifade etmek için kullanılır. (Örneğin ağırlıklı olarak perihiler yerleşimli buzlu cam dansiteleri veya hiçbir sekonder pulmoner lobülün korunmadığı diffüz buzlu cam dansiteleri)

CORADS 4: Toraks BT'de Covid 19 için yüksek şüphe uyandıran, ancak yerleşimi nedeniyle tam anlamıyla tipik olarak ifade edilemeyecek görüntüler için kullanılır. (Örneğin bilateral multifokal buzlu cam dansitelerinin görülmesi ancak dansitelerin viseral plevradan bağımsız olması)
Covid 19 için yüksek şüphe uyandıran ancak zemindeki kronik pulmoner hastalık nedeniyle tipik görüntülerin görülmediği durumlar da corads 4 olarak tanımlanır.

CORADS 5: Toraks BT'de bilateral, multifokal, periferik ve plevral yüzeylere çok yakın yerleşimli veya plevra ile ilişkili buzlu cam dansitelerinin görüldüğü covid 19 için tipik görüntüleri içeren durumları ifade etmek için kullanılır. Buzlu cam dansitelerine konsolidasyon eşlik edebilir veya etmeyebilir.

CORADS 6: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemi ile Covid 19 tanısı kesinleşen hastalardaki radyolojik bulguları tanımlarken kullanılır.



Şekil 2. Corads 5 ile uyumlu Toraks BT örneği (14)

2.1.6. Covid 19 Hastalığı ve Laboratuvar Bulguları

Sars Cov 2 diğer birçok enfeksiyöz etken gibi sistemik inflamasyona ve dolayısıyla bazı laboratuvar parametrelerinde değişiklere neden olur. Biyobelirteçlerin doğru anlamlandırılması ve kullanımı inflamasyonun ağırlığını ve karakterini dolayısıyla hastalığın ciddiyetini ve gidişatını anlamaya yardımcı olabilir. SARS COV 2 ile enfekte hastalarda özellikle koagülasyon sistemi ve inflamatuar yanıtla alakalı biyobelirteçler, olası tedavilere karar vermede klinisyenlere yardımcıdır.

Covid 19 hastalarında bir inflamasyon belirteci olan C reaktif protein (CRP) yükselir. CRP nonspesifik bir inflamasyon belirtecidir, Covid 19'a özgü değildir ve sistemik inflamatuar yanıtın geliştiği neredeyse her hastalıkta yüksek görülebilir. Öte yandan Covid 19 hastalarında yapılan birçok çalışmada CRP düzeyi ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. (15) Bu nedenle Covid 19 hastalarında CRP takibi hastalığın olası kötüleşmesinin erkenden fark edilmesine ve buna yönelik tedaviler başlanmasına olanak sağlayabilir.

Prokalsitonin CRP'nin aksine bakteriyel enfeksiyonlara spesifiktir, komplike olmayan hafif ve orta Covid 19 hastalarında yükselmesi beklenmez. Ciddi ve kritik hastalarda genellikle yüksektir ve bakteriyel süperenfeksiyona işaret eder.

Birçok viral enfeksiyonda olduğu gibi SARS COV 2 enfeksiyonunda da lenfopeni görülür. Tam kan sayımında saptanan diğer değişiklikler artmış nötrofil sayısı, artmış nötrofil/lenfosit oranı artmış veya azalmış trombosit sayısı ve eosinopenidir. (16) Özellikle artmış nötrofil/lenfosit oranı CRP ile birlikte hastalığın kötüye gidişini tahmin etmede oldukça yararlıdır.

Özellikle ciddi ve kritik Covid 19 hastalarında sistemik inflamasyon tetiklenir ve kontrolsüz sitokin salınımı veya ''sitokin fırtınası'' görülür. Bu proinflamatuar sitokinler arasında hastalık şiddetiyle korele olarak en belirgin yükselen interlökin 6'dır. Ciddi ve kritik covid hastalarında, hafif ve orta covid hastalarına oranla çok belirgin olarak yüksektir ve hastanın kontrolsüz sitokin salınım sendromu tablosunda olduğunun en önemli göstergelerinden birisidir.

Ciddi ve kritik covid hastalarında sistemik inflamasyon, mikrovasküler endotel hasarına yol açar. Endotel hasarı mikrotrombüslerin yapım-yıkım döngüsünü tetikler ve bu sırada bir fibrin yıkım ürünü olan D dimer açığa çıkar. Bu nedenle ciddi ve kritik Covid 19 hastalarında D dimer yüksek bulunur.

Laktat dehidrojenaz (LDH) laktatın pirüvata dönüşümde görevli hücre içi bir enzimdir. Kanda laktat dehidrojenaz düzeyinin artışı hücre yıkımının önermli bir belirtecidir. Covid 19 hastalarında LDH düzeyi yüksek bulunmuştur, bu durum sistemik inflamasyon sonucu ortaya çıkan doku hasarını kanıtlar niteliktedir.

Ferritin demir metabolizmasında yer alan, demir depolanmasını sağlayan bir proteindir. Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olup inflamatuar hastalıklarda yükselir. Eşlik eden bakteriyel infeksiyonlar, hastanın önceden var olan otoinflamatuar, romatolojik veya malign hastalıkları da ferritin yüksekliğine sebep olabilir. Özellikle ciddi ve kritik Covid 19 hastalarında serum ferritin düzeyi yüksek saptanmış olmakla birlikte ferritin düzeyi hastalık şiddetini tam olarak yansıtmayabilir.

Koagülasyon sistemi ve inflamatuar yanıtla ilgili bu belirteçler dışında organ-spesifik bazı belirteçler de Covid 19 hastalarında yüksek bulunabilir. Örneğin aspartat amino transferaz (AST), ve alanin amino transferaz (ALT) başka dokularda da bulunabilirse de en yoğun olarak hepatositlerde bulunur, AST ve ALT düzeylerinin yükselişi akut karaciğer hasarını gösterir.

Kardiyak troponin, miyokard nekrozu sonucu açığa çıkar. Covid 19 hastalarında yükselişi virüsün direkt kardiyak tutulumu (miyokardit) veya trombotik olaylara yatkınlığı artırması sonucu gelişen akut iskemik koroner sendromlarla ilişkili olabilir.

SARS COV 2'nin kan dolaşımına karışarak akciğer dışı organlara direkt veya sistemik inflamasyon yolu ile dolaylı olarak hasar verebildiği bilinmektedir. Özellikle sistemik inflamasyonun fazla olduğu yoğun bakım yatışı gerektiren hastalarda oral alım yetersizliğinin de katkısıyla akut böbrek yetmezliği görülebilmektedir. Akut böbrek hasarı gelişen Covid 19 hastalarında üre, BUN (blood urea nitrogen-kan üre azotu) ve serum kreatinin düzeyleri yüksek saptanır.

2.1.7.Covid 19 Hastalığı Ağırlık Sınıflandırması

SARS COV-2 ile enfekte olan kişilerin bir kısmı hiç semptom göstermeyebilir. Bu oran bir çalışmada % 17 olarak bulunmuştur. (17) Semptom gösteren kişiler hafif, orta, ciddi, kritik şeklinde 4 gruba ayrılır.

Epidemiyolojik çalışmalarda semptomatik kişilerin yaklaşık %40'ının hafif, %40'ının orta, %15'inin ciddi, %5'inin kritik hastalık tablosu gösterdiği saptanmıştır. (18)

WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Covid 19 Hastalarını hastalık ciddiyetine göre 4 grupta sınıflandırmıştır:

Hafif Hastalık: Klinik ve/veya radyolojik pnömoni bulguları (dispne, radyolojik görüntülemelerle gösterilmiş pulmoner infiltrasyonlar) olmayan semptomatik hastalar bu grupta sınıflandırılır.

Orta Hastalık: Klinik ve/veya radyolojik pnömoni bulguları olan ancak oda havasında oksijen saturasyonu %90 üzerinde olan ve dakika solunum sayısı 30'un altında olan hastalar bu grupta sınıflandırır.

Ciddi Hastalık: Klinik ve/veya radyolojik pnömoni bulguları olan ve oksijen saturasyonu oda havasında %90'ın altında olan veya dakika solunum sayısı 30'un üzerinde olan hastalar ciddi hastalık grubunda sınıflandırılır.

Kritik Hastalık: Akut respiratuar distress sendromu, sitokin salınım sendromu, akut venöz tromboembolizm, sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği tablolarında olan ve yoğun bakım yatışı ile yaşam destek ünitelerinde tedavi gerektiren hastalar bu grupta sınıflandırılmıştır.

Hafif ve orta hastalık tanımına uyan Covid 19 hastaları evde izolasyon ile izlenebilir, ciddi hastalık tablosunda hastalar servis yatışı gerektirirken kritik hastalık tablosundaki hastalar mutlaka yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir.

2.1.8. Covid 19 Hastalığı Medikal Tedavisi

Hidroksiklorokin: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın Covid 19 hastalığının tedavisi için yayınladığı ilk rehberlerde Çin'de yapılan ilk çalışmaların ışığında patogenezi modifiye ettiği düşünüldüğünden hidroksiklorokin önerilmiştir. Hidroksiklorokin uzun yıllardır sistemik lupus eritematozis ve romatoid artrit başta olmak üzere romatizmal hastalıkların ve sıtmanın tedavisinde kullanılan bir ajandır. Hidroksiklorokinin SARS COV-2'nin hücre içine girişini engellediği, sitokin salınımını azalttığı, immun modülasyon yolu ile hastalığın kötü gidişini engellediğini ve dolayısıyla Covid-19 tedavisinde kullanılabileceğini öne süren çalışmalar yapılmıştır. (19), Hidroksiklorokin pandeminin ilk döneminde birçok hastada tedavi amaçlı kullanılsa da, çalışma sayısı arttıkça ilacın Covid 19 hastalığının gidişatı üzerinde belirgin etkisinin olmadığı gösterilmiş (20) (21) ve ilacın Covid 19 hastalığında kullanımı sonlandırılmıştır, Dünya Sağlık Örgütü'nün Covid 19 Tedavi Rehberi'nde yer almamaktadır. (22)

Lopinavir/Ritonavir: Lopinavir+ ritonavir kombinasyonu sıklıkla HIV için kullanılan proteaz inhibitörü grubundan bir tedavidir. Yine pandeminin ilk dönemlerinde bu tedavinin viral replikasyonu durduracağı hipotezi ile çalışmalar yürütülmüştür. Uluslararası çalışmalarda lopinavir/ritonavir kombinasyonunun Covid 19 hastalığı tedavisinde etkisiz olduğu kanıtlanıp (23) bu kombinasyonun covid 19 tedavisi amaçlı kullanımı kısa sürede sonlandırılmıştır, Dünya Sağlık Örgütü'nün Covid 19 Tedavi Rehberi'nde yer almamaktadır. (22)

Favipiravir: Favipiravir bir RNA-bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olup koronavirüsler dahil birçok RNA virüsü üzerinde in vitro etkinliği gösterilmiştir. (24) Pandemi süresince favipiravirin erken dönemde kullanımda Covid 19 hastalığının ilerleyişini durdurabileceği ve mortaliteyi azaltabileceği öne sürülerek yapılan ilk çalışmalar başarılı olmuş (25) ve favipiravir T.C. Sağlık Bakanlığı dahil birçok kurumun önerisiyle Covid 19 hastalarında kullanılmıştır. Kullanımının yaygınlaşmasından sonra yapılan daha büyük çalışmalarda favipiravirin etkisiz olduğu gösterilmiş (26) ve kullanımı büyük oranda sonlandırılmıştır, Dünya Sağlık Örgütü'nün Covid 19 Tedavi Rehberi'nde yer almamaktadır. (22)

Remdesivir: Bir nükleozid analoğu olup RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek viral replikasyonu durdurur. Covid 19 hastalarında erken dönemde uygulandığında semptom süresini kısalttığı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. (27) Dünya Sağlık Örgütü'nün Covid 19 Tedavi Rehberi'nde hastalığın erken döneminde (viral fazda) hafif/orta Covid 19 hastalarında kullanımı önerilmektedir. (22) Dezavantajı intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmasıdır.

Nirmatrelvir/Ritonavir: Nirmatrelvir/ritonavir, proteaz inhibitörü grubundan bir antiviral kombinasyon tedavisidir. SARS COV 2 ile enfekte olduktan sonra erken dönemde (viral fazda) kullanıldığında hastane yatış ihtimalini belirgin oranda düşürür. (28) Dünya Sağlık Örgütü Covid 19 tedavi rehberinde öneriler arasındadır.

Molnupravir: Molnupravir aslında influenza tedavisi için geliştirilmiş ancak bu endikasyonla onay alamamış bir nükleozid analogudur. Virüsü işlevsizleştirecek mutasyonlara sebep olarak etki gösterir. Covid 19 tedavisi için erken dönemde (viral fazda) kullanımında semptom süresini azalttığı, hastane yatışını azalttığı, mortaliteyi minimal azalttığı gösterilmiştir, yan etki profili açısından standart destek tedaviden anlamlı farklılık saptanmamıştır. (29) Dünya Sağlık Örgütü'nün Covid 19 Tedavi Rehberi'nde hastalığın erken döneminde (viral fazda) hafif/orta Covid 19 hastalarında kullanımı önerilmektedir.

Kortikosteroidler: SARS COV-2 virüs bulaşından sonraki ilk 7-10 gün viral faz olarak adlandırılır, bu dönemde virüs replikasyonu ve viral yükün logaritmik artışı görülür. Bu nedenle Covid 19 tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar sadece bu dönemde kullanıldığında etkilidir. 7-10. Günden itibaren viral yük nispeten azalmasına rağmen bazı hastalarda konak immun yanıtı kontrolsüz biçimde artar. Bu evre enflamasyon fazı olarak adlandırılır. Enflamasyon fazı Interlökin-1 ve Interlökin-6 başta olmak üzere proinflamatuar sitokinlerin gereğinden fazla salınımı ile karakterizedir, bu durum Makrofaj Aktivasyon Sendromu ile benzerlikler gösteren ‘’Sitokin Salınım Sendromu’’ veya pratikte ‘’Sitokin Fırtınası’’ olarak adlandırılır.

Sistemik etki gösteren proinflamatuar sitokinler vasküler endotelde hasara, akciğerde Akut Respiratuar Distress Sendromu'na (ARDS) ve hastada çoklu organ yetmezliğine (MOFS) neden olabilir ve bu süreç hastanın kaybedilmesi ile sonuçlanabilir.

Kortikosteroidler tüm proinflamatuar sitokinlerin salınımını nonspesifik olarak inhibe eder. Doğru zamanda kullanıldığında sitokin fırtınasına gidişi engelleyebilir. Oksijen ihtiyacı olan, hastane yatışı gerektiren, orta-ciddi hastalık tablosunda olan, yoğun bakım yatışı gerektiren veya sitokin salınım sendromu belirtileri gösteren ciddi/kritik Covid 19 hastalarında kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. (30) Dünya Sağlık Örgütü tarafından da ciddi/kritik hastalarda önerilmektedir. (22)

Kortikosteroidler viral yükü azaltmaz, bu nedenle viral fazda etkisiz olduğu düşünülmektedir ve bu dönemde kullanımı tartışmalıdır. Oksijen ihtiyacı olmayan, hastane yatışı gerektirmeyen, sitokin fırtınasına doğru ilerleyebilecek hastalık tablosu göstermeyen hafif Covid 19 hastalarında kullanımı önerilmemektedir. (22)

IL-6 Reseptör Blokerleri: Tocilizumab, IL-6 reseptörünü bloke eden bir monoklonal antikordur. Sitokin salınım sendromundaki hastalarda kanda IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin düzeyi yüksek bulunmuştur. Sitokin fırtınası tablosundaki Covid 19 hastalarında kortikosteroidlerle benzer şekilde kontrolsüz proinflamatuar sitokin salınımını engellemek için IL-6 reseptör blokerleri de kortikosteroid tedavisine ek olarak kullanılabilir. IL-6 reseptör blokerlerinin kritik hastalık bulguları olan, yoğun bakım yatışı gerektiren, ARDS ve sitokin salınım sendromu bulguları gösteren covid-19 hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. (31) Dünya Sağlık Örgütü Covid 19 tedavi rehberinde öneriler arasında yer almaktadır (22)

IL-1 Reseptör Blokerleri: Anakinra IL-1 reseptörünü bloke eden bir monoklonal antikordur. Sitokin fırtınası tablosundaki Covid 19 hastalarında kullanıldığında IL-1 reseptörlerini bloke edip kortikosteroidlere ve IL-6 reseptör blokerlerine benzer şekilde hiperinflamasyonu baskılayarak mortaliteyi azaltabileceği yönünde çalışmalar vardır (32), ülkemizde Sağlık Bakanlığı onayıyla kullanılmıştır ancak Dünya Sağlık Örgütü güncel Covid 19 Tedavi Rehberi'nde yer almamaktadır.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin: Covid 19 hastalığının viral yükün azaldığı ancak aksine enflamatuar yanıtın kontrolsüz biçimde arttığı 7. Günden sonraki döneminde, kontrolsüz sitokin salınımı nedeniyle tüm doku ve organlarda vasküler endotel hasarlanır, hiperkoagülabilite gelişir ve dolayısıyla trombotik olaylara yatkınlık artar. Buradan yola çıkılarak düşük molekül ağırlıklı heparinin covid 19 tedavisinde trombotik olayları önlemede profilaktik olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Düşük molekül ağırlıklı heparinin hem profilaktik dozda hem tedavi dozunda kullanıldığında hospitalize edilen (ciddi/kritik hastalık tablosu olan) hastalarda mortaliteyi azalttığı meta analiz düzeyinde gösterilmiştir (33), ancak tedavi dozunda kullanıldığında düşük molekül ağırlıklı heparinin kanama riskini artırdığı da unutulmamalıdır. Düşük molekül ağırlıklı heparin Dünya Sağlık Örgütü Covid 19 Tedavi Rehberi'nde hala öneriler arasında yer almaktadır. (22)

Dünya Sağlık Örgütü Covid 19 tedavi rehberi aralıklı olarak güncellenmeye devam etmektedir, daha büyük yeni çalışmalar, meta analizlerle bu bilgilerin değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesi'nde de Covid 19 hastalığı nedeniyle yatmakta olan hastalara Dünya Sağlık Örgütü ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı rehberler ve uluslararası bilimsel çalışmalar doğrultusunda tedavi verilmiştir.

2.1.9.Covid 19 Hastalığı Solunumsal ve Diğer Destek Tedavileri

2.1.9.1 Hafif Hastalık Tedavisi

WHO sınıflamasına göre hafif Covid 19 vaka tanımına uyan hastalara virüsün diğer kişilere yayılmasını engellemek için izolasyon, hastanın konforu ve hastalığın kötüleşmesini engellemek için dinlenme, yeterli sıvı alımı ve yeterli beslenme önerilir. Analjezik ve antipiretik semptomatik tedaviler önerilirken profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmez.

2.1.9.2 Orta Şiddette Hastalık Tedavisi

WHO sınıflamasına göre orta Covid 19 vaka tanımına uyan hastalar için hafif vakalara önerilenlere ek olarak evde pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu takibi önerilir. Bakteriyel süperenfeksiyonu düşündürecek ek bir bulgu olmadıkça orta Covid 19 vakalarına da antibiyotik önerilmez.

2.1.9.3 Ciddi Hastalık Tedavisi

WHO sınıflamasına göre ciddi Covid 19 vaka tanımına uyan hastalar (klinik ve/veya radyolojik pnömoni bulguları olan ve Spo2 (oksijen saturasyonu) oda havasında %90'ın altında olan veya dakika solunum sayısı 30'un üzerinde olan hastalar) için hospitalizasyon ve vital bulguların monitorizasyonu önerilir. Bu hastalara destek O2 tedavileri uygulanmalı ve kan oksijen saturasyonunun %94 ve üzerinde tutulması hedeflenmelidir.

Hastanın destek oksijen ihtiyacına göre nazal kanül (5 lt/dk'ya kadar), venturi maske (5-10 lt/dk arasında) veya rezervuarlı oksijen maskeleri (10 lt/dk ve daha fazlası) kullanılabilir.

Ciddi Covid 19 vaka tanımına uyan hastalarda daha kötüye gidiş ve yoğun bakım ünitesi/yaşam destek ünitesi gereksinimi açısından tetikte olunmalıdır. Kalp, karaciğer, böbrek ve diğer organ hasarını gösterebilecek biyobelirteçler takip edilmelidir.

2.1.9.4 Kritik Hastalık Tedavisi

WHO sınıflamasına göre kritik Covid 19 vaka tanımına uyan hastalar 3. Düzey yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Bu hastalarda, hasta konforunu artırdığından ve yüksek FiO2 sağladığından yüksek akımlı oksijen makineleri (HFNO-high flow nasal oxygen) standart oksijen tedavisi yerine veya standart oksijen tedavisi ile birlikte kullanılabilir. Ventilasyon problemi olan, solunum kas gücü yetersizlik bulguları (yardımcı solunum kası kullanımı, paradoksal abdominal çekilme vb) gösteren ancak henüz invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalarda pozitif basınçlı non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanabilir.

Kritik vaka tanımına uyan hastalar diafragma kas hareketini kısıtlamayacak uygun pozisyonlarda takip edilmeli, gerekli durumlarda sekresyon çıkarmaya yardımcı ve hava yolu koruyucu fizyoterapi uygulanmalıdır.

Yüksek akımlı oksijen makinelerinin (HFNO) ve non invaziv mekanik ventilasyonun (NIMV) hastane yatış süresi, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite açısından karşılaştırıldığında tek başına standart oksijen tedavisine üstün oldukları gösterilmiştir. (34)

Yüksek akımlı oksijen makineleri ile non invaziv mekanik ventilasyon karşılaştırıldığında birbirlerine belirgin üstünlük göstermedikleri saptanmış olup hasta bazında, hastane olanaklarına ve ekip deneyimine göre karar verilmelidir.

Non invaziv yöntemlerle yeterli oksijenizasyon veya ventilasyon sağlanamayan hastalarda endotrakeal entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanmalıdır.

Invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda kollabe alveollerin açılması hedeflenerek yüksek PEEP (pozitif end expiratory pressure) ve sağlıklı alveollerin korunması için düşük tidal volüm stratejisi izlenmelidir. (34)

PaO2/FiO2 oranı 150'nin altında olan ARDS hastalarında günde 12-16 saat prone poziyonu önerilir. Prone pozisyonlama yapıldığında akciğerdeki venilasyon perfüzyon dengesi değişir, normalde kalbin ve mediastenin altında kalan dependant (bağımlı-muhtaç) alveoller ventile olmaya başlar, bir diğer deyişle yedek alveol rezervi devreye sokulmuş olur, bu da oksijenizasyonun düzelmesine katkı sağlar. (35)

Kritik vaka tanımına uyan hastalarda iskemik inme, akut koroner sendrom, pulmoner tromboemboli, derin ven trombozu gibi trombotik olaylar açısından tetikte olunmalıdır. Bu hastalarda bakteriyel süperenfeksiyona dair bulgular da araştırılmalı, varsa kültür sonuçlarına uygun antibiyoterapi başlanmalıdır. Sepsis ve septik şok atlanmamalıdır.

2.1.10 Covid 19 Hastalığı Sonrası dönem

SARS COV 2'nin etkileri enfekte olan kişiye, viral varyanta, viral yüke, uygulanan tedavilere ve diğer dış etkenlere bağlı olarak birkaç gün içinde sonlanabilirken, haftalara bazen aylara uzayabilen etkiler de bildirilmiştir. Post covid, post-acute covid, long covid gibi isimlerle anılan bu semptomlar, taburculuk sonrası mortalite ve morbiditeye neden olabilecek uzamış komplikasyonlara işaret edebilir.

Post covid veya post acute covid sendromu tanısı Covid 19 ilişkili belirtilerin 4 (bazı çalışmalarda 3) haftadan uzun sürmesi ile konulur. Değişik çalışmalarda tüm covid hastalarının %10-%35'inde görüldüğü, hospitalize edilen hastalarda bu oranın %80'e çıkabildiği bildirilmiştir. (36)

Covid 19 hastalığı sonrası en sık devam edebilen semptomlar öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, halsizlik, çarpıntı, uyku problemleri, menstrual siklusta düzensizlik, dikkatsizlik, uzamış koku kaybı, konsantrasyon güçlüğü (brain fog-beyin sisi), kas ve eklem ağrılarıdır. (37)

Covid 19'a bağlı ARDS, pulmoner fibrozis ve solunum yetmezliği ile sonuçlanabilir, fibrozis gelişen hastalarda semptomlar ve oksijen ihtiyacı taburculuk sonrasında da devam edebilir. (38) Özellikle yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalar taburculuk öncesinde uzun dönem oksijen ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir.

Sitokin salınımının neden olduğu endotel hasarı ve pro-trombotik süreç de haftalarca devam edebilir, hastaneden taburculuk sonrası görülebilen akut miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, derin ven trombozu, iskemik inme gibi durumlar da Sars COV 2'nin uzamış etkilerine bağlı olabilir.

2.2. YAŞLANMA

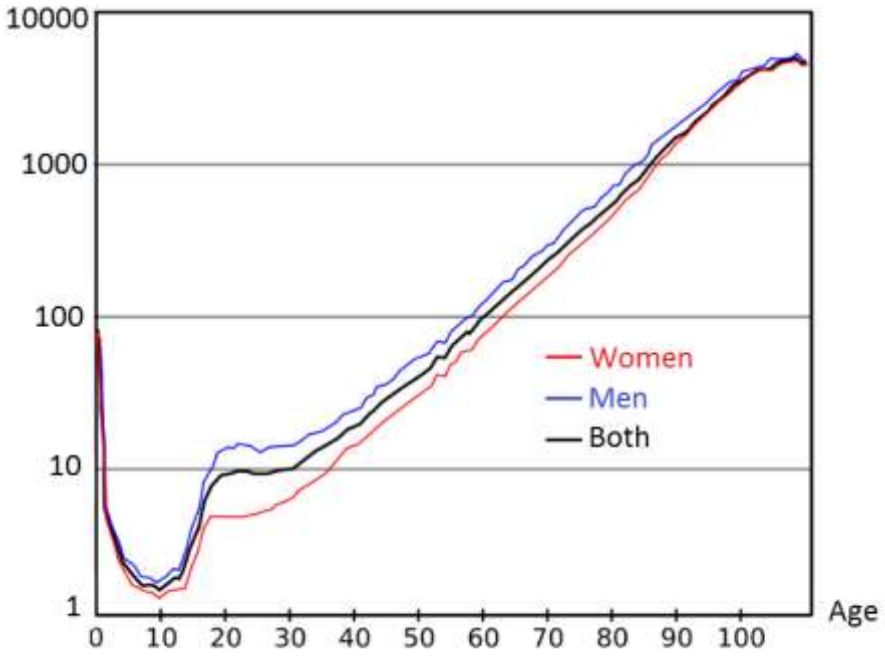
2.2.1 Yaşlanma Nedir?

Yaşlanma, organizmada hücresel ve moleküler düzeyde sürekli bir hasar birikimi olarak kabul edilir, yaşam boyu devam eder ve ölüm ile sonuçlanır. Yaşlanma bir hastalık değildir, tek başına semptoma yol açmaz ancak sürekli ve ilerleyici hücresel hasar birikimi organ fonksiyonlarında azalmaya neden olur, böylece hastalıklara yatkınlık artar, strese adaptasyon yeteneği azalır.

Yaşlanmaya sebep olarak telomer kısalması, genomik instabilite, oksidatif stres gibi mekanizmalar üzerinde durulsa da kesin ve tek bir sebep bulunabilmiş değildir.Serbest radikallerin girdiği tepkimelerle hücresel düzeyde yol açtığı hasar birikimi, memelilerde yaşlanmanın en önemli sebepleri arasında kabul edilmektedir. (39) Serbest radikaller arasında en sık rastlananı oksijen radikalleridir.

Yaşlanma hızı zamansal olarak ve toplumlar, kişiler arasında farklılıklar gösterir. Beklenen ortalama insan ömrü 2000 yıl önce 30-35 civarında iken yaşam koşullarının iyileşmesi ile günümüzde 80'e kadar yükselmiştir.

Yaşlanma ile boy kısalır, kemik yoğunluğu ve kas kütlesi azalır. Toplam vücut sıvısı azalır. Bazal metabolizma hızı azalır. Nörodejeneratif, kardiyovasküler ve malign hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığa yatkınlık artar. Yaş arttıkça tüm sebeplere bağlı mortalitede logaritmik artış görülür. (40)



Şekil 3. ABD'de 1999 yılında 10.000 kişide tüm sebeplerle mortalite / yaş grafiği (41)

Covid 19 enfeksiyonunda da yaş ilerlerdikçe, özellikle 60 yaştan sonra, mortalitenin arttığı meta analizlerle gösterilmiştir. (2)

2.2.2 Yaşlanma, İmmün Yanıt ve Covid 19

Yaşlanmaya bağlı immün disfonksiyon, immün sistemin yanıt hızının azalması, yanıt karakterinin değişmesi olarak tanımlanabilir, tek başına bir immün yetmezlik sendromu olarak düşünülmemelidir.

Yaşlanmanın bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri incelendiğinde özellikle edinsel immun yanıtın yaşlılıktan daha fazla etkilendiği görülür. Yaşlılıkta, hematopoetik kök hücrelerin lenfoid/myeloid dönüşüm dengesi myeloid seri lehine değişir. Kemik iliğinde B ve T lenfosit üretimini azalır, perifere dağılan lenfosit sayısı azaldığından sekonder lenfoid dokularda da lenfosit işlevlerinde azalma görülür. (42) Böylelikle immün sistemden kaçış kolaylaşacağından enfeksiyonlara ve malignitelere yatkınlık artar.

Bağışıklık sisteminin yaşlanması ile sitokinler ve akut faz reaktanları gibi proinflamatuar moleküller ile düzenleyici-baskılayıcı mediyatörler arasındaki denge de etkilenir. Proinflamatuar sitokinlerin akut uyaranlardan bağımsız bazal düzeyi artar. Immün yaşlanma adı verilen bu durum sürekli endojen ve eksojen antijenik stimülasyon nedeniyle oluşur ve organizmada düşük düzeyli kronik inflamasyon görülür. (43)

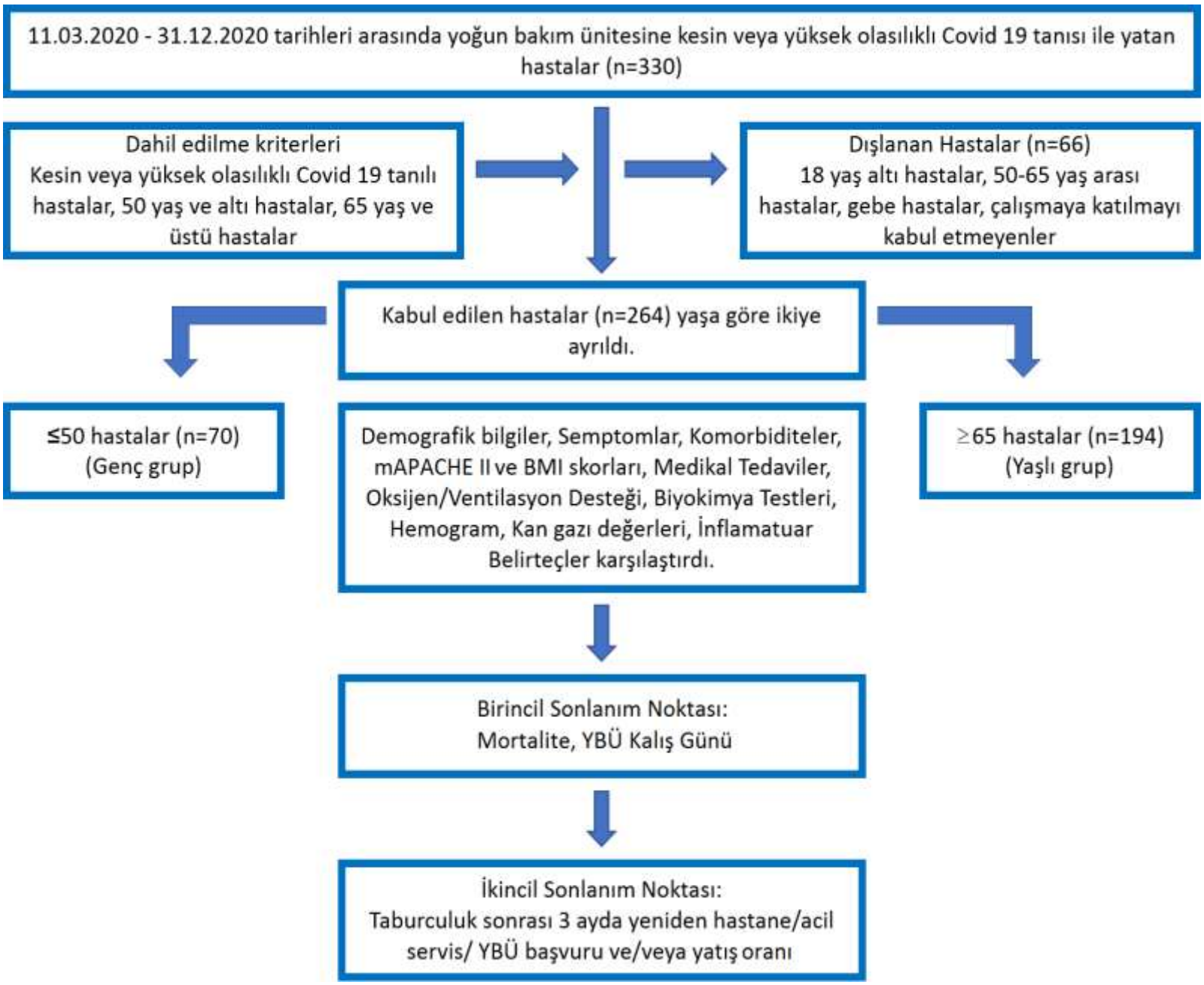
Sağlıklı bir immun sistem Covid 19'a önce doğal bağışıklık (nötrofiller, natural killer-doğal öldürücü hücreler, dendritik hücreler) ile yanıt verir. 3-4 gün içerisinde dendritik hücrelerin lenfositlere antijen sunmasıyla tetiklenen olaylarla Sars Cov 2 spesifik antikor salınımı başlar, yani doğal bağışıklık yanıtı yerini edinsel bağışıklık yanıtına bırakmaya başlar. Böylelikle viral replikasyon kontrol altına alınır ve enfeksiyon bunu izleyen birkaç gün içerisinde sonlanır. (44) Edinsel bağışıklık yanıtı gereken düzeyde olmadığında doğal bağışıklık yanıtının yüksek kalmaya devam ettiği görülmüştür. Buna doğal bağışıklıkta sıkışma fenomeni denir. (45) Kontrolsüz sitokin salınım sendromu bu fenomenle ilişkili olabilir.

Yaşlı insanlarda edinsel bağışıklık işlevleri azalır, viral patojenlere etkin T ve B lenfosit yanıtı ile antikor salınımı sağlanamadığından viral replikasyonu kontrol etmek zorlaşır, bu durum yaşlılardaki düşük düzeyli kronik pro-inflamatuar süreç ile birleştiğinde doğal bağışıklık yanıtının kontrolsüz hiperaktivasyonunun görülme ihtimali artar. (43) Fareler üzerinde yapılan deneyde yaşlı farelerin akciğerlerinden örneklenen makrofajların salgıladığı proinflamatuar sitokinlerin düzeyi genç farelerden örneklenen makrofajlara göre daha yüksek bulunmuştur. (46) Özellikle ciddi ve kritik Covid 19 hastalarında kontrolsüz pro-inflamatuar sitokin salınımının patogenezdeki yeri düşünüldüğünde, mekanizması açıklanan bu pro inflamatuar hiperaktivasyon süreci, azalmış organ fonksiyonları ile birleştiğinde yaşlılardaki yüksek mortalitenin sebebi olabilir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma ileriye dönük gözlemsel kohort yöntemiyle yapıldı. Çalışmaya 11 Mart 2020 - 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesi'ne kesin veya yüksek olasıklı Covid 19 tanısı ile yatan hastalar alındı. Hastalar 50 yaş ve altı (genç grup) ile 65 yaş ve üzeri (yaşlı grup) olarak iki gruba ayrıldı. 50 ve 65 yaş sınırları benzer konularda yapılmış çalışmalar (2) (3) ve Dünya Sağlık Örgütü dahil olmak üzere uluslararası sağlık kuruluşlarının yaşlılık tanımları baz alınarak seçildi.

Hastaların yoğun bakım ünitesine yatış, taburculuk ve taburculuk tarihinden 3 ay sonraki klinik durumu, laboratuvar değerleri ve tüm nedenlerle yeniden hastane, acil servis, yoğun bakım ünitesi başvuru ve/veya yatış sayıları incelendi. Birincil sonlanım noktası, mortalite ve YBÜ yatış günü; ikincil sonlanım noktası, 3 aylık takipte tüm nedenlerle tekrar hastane, acil servis, yoğun bakım ünitesi başvuru ve/veya yatış oranı olarak belirlendi.



Şekil 4. Çalışmanın Akış Şeması

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesi'ne kesin Covid 19 vakası veya olası Covid 19 vakası tanısı ile yatan hastalar
- 50 yaş altı erişkin hastalar
- 65 yaş ve üzeri hastalar

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- Hastanemiz solunumsal yoğun bakım ünitesinde Covid 19 vakası dışındaki nedenlerle yatan hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- 50-65 yaş arası hastalar
- YBÜ'de 48 saatten kısa süre yatan hastalar
- Hamile ve emziren kadın hastalar

3.3. Covid 19 Vaka Tanımları

Kesin Covid 19 vakası: Nazal sürüntü sonucu Covid-19 için pozitif olan, Toraks BT veya PA akciğer grafisinde Covid 19 ile uyumlu radyolojik bulguları (buzlu cam infiltrasyon) rapor edilen hastalar

Yüksek olasılıklı Covid 19 vakası: Nazal sürüntü sonucu Covid-19 için negatif ancak, Toraks BT veya PA akciğer grafisinde Covid 19 ile uyumlu radyolojik bulguları (buzlu cam infiltrasyon) rapor edilen hastalar

3.4. Uygulanan Medikal Tedaviler

Kortikosteroidler: 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon veya eşdeğeri deksametazon, 5-7 gün
COVID-19, SARS-CoV2 Enfeksiyonu Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı, 25 Mart 2020 ; Dünya Sağlık Örgütü Covid 19 Tedavi Rehberi (22)

250 mg/gün metilprednizolon veya eşdeğeri deksametazon, 3 gün
COVID-19, SARS-CoV2 Enfeksiyonu Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı, 7 Kasım 2020; Dünya Sağlık Örgütü Covid 19 Tedavi Rehberi (22)

Favipiravir: 200 mg tb: 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame, 5-7 gün
COVID-19, SARS-CoV2 Enfeksiyonu Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı, 25 Mart 2020

Tocilizumab: 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulandı.
COVID-19, SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı, 12 Nisan 2020; Dünya Sağlık Örgütü Covid 19 Tedavi Rehberi (22)

Anakinra: 2-10 mg/kg dozunda uygulandı. (Kineret 100 mg hazır enjektör, günde bir ya da iki kez 100 mg deri altına enjeksiyon)
COVID-19, SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı, 12 Nisan 2020

Antibiyotik:
Azitromisin 1x500 mg dozunda 5-7 gün uygulandı.
Sulbaktam 4x1 gr dozunda 5-7 gün uygulandı.
Seftriakson 2x1 gr dozunda 5-7 gün uygulandı.
Klaritromisin 2x500 mg dozunda 5-7 gün uygulandı.
Moksifloksasin 1x400 mg dozunda 5-7 gün uygulandı.
Piperasilin-Tazobaktam 4x4,5 gr dozunda 5-7 gün uygulandı.
Sefoperazon-Sulbaktam 3x2 gr dozunda 5-7 gün uygulandı.

Seftazidim 3x2 gr dozunda 5-7 gün uygulandı.
Levofloksasin 1x750 mg dozunda 5-7 gün uygulandı.
Siprofloksasin 2x400 mg dozunda 5-7 gün uygulandı.
Meropenem 3x1 gr dozunda 7-10 gün uygulandı.
İmipenem-Silastatin 3x1 gr 7-10 gün uygulandı.
Tigesiklin 1x 100 mg yükleme, 2x50 mg idame dozunda 7-10 gün uygulandı.
Vankomisin 2x1 gr dozunda 7-10 gün uygulandı.
Linezolid 2x600 mg dozunda 7-10 gün uygulandı.
Kolistin 300 mg yükleme, 2x150 mg idame dozunda 5-7 gün uygulandı.

İlaç doz ve veriliş süreleri ortalama olarak belirtilmiştir, hastaların böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ve kilosuna göre ilaç dozları, klinik yanıtına göre uygulama süreleri değişiklik gösterebilir.

3.5. Kaydedilen Laboratuvar Değerleri

- Tam Kan Sayımı (Beyaz küre sayısı, Nötrofil sayısı, Lenfosit sayısı, Nötrofil/lenfosit oranı, Hemoglobin,Trombosit sayısı)
- Biyokimya (Glukoz, Üre, Kreatinin, AST, ALT, LDH, ALP, GGT, Total Bilirubin)
- Koagülasyon ve Enflamasyon Belirteçleri (INR, CRP, D-dimer, Ferritin)
- Arter Kan Gazı (pH, PaO2, PaCO2, HCO3, PaO2/ FiO2 oranı)

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi(BKİ), modifiye (yaş çıkarılmış) APACHE II skoru, sigara öyküsü; semptomları (ateş, öksürük, nefes darlığı, miyalji, diyare), komorbiditeler (Diabetes mellitus, hipertansiyon, atrial fibrilasyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, KOAH, bronşektazi/tüberküloz sekeli, kronik solunum yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, malignite, nörolojik hastalık, romatolojik hastalık); ilaç tedavileri (kortikosteroid, favipiravir, tocilizumab, anakinra ve antibiyotik), yoğun bakım ünitesinde O2 tedavisi(nazal O2, maske O2, yüksek akım O2), non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve invaziv mekanik ventilasyon uygulanması (IMV) kayıt edildi.

Hastaların yoğun bakıma yatış gününde, yoğun bakımdan taburcu olduğu günde ve taburculuk sonrası 3. aydaki tam kan sayımı (lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofi/lenfosit oranı, hemoglobin, trombosit sayısı), Covid -19 nedeniyle Sağlık bakanlığı kılavuzunda takibi önerilen biyokimya (Glukoz, üre, kreatinin, AST, ALT, LDH, ALP, Total bilirubin, Ferritin), INR, D Dimer, CRP ve arter kan gazı (pH, PaCO2, HCO3, PaO2/FiO2) değerleri kayıt edildi.

Hastanemizde yatan Covid 19 hastaları 1, 3 ve 6 ayda poliklinik kontrolleri planlanarak taburcu edilmektedir. Bu çalışmada hastanemizin Covid-19 tanısıyla takip edilecek poliklinik hastalarında istenilecek tetkikler listesine (D-Araştırma Şeması bölümünde gösterilmiştir.) göre tetkikleri istenmiş olan hastaların 3. ay kontrol verileri yanında hastaların 3 ay içinde acil başvuru sayıları, hastane başvuru sayıları ve hastane ve YBÜ yatış sayıları kaydedildi. Çalışmada her iki gruptaki hastaların YBÜ yatış süreci ve 3. aydaki enflamatuar yanıtları, yoğun bakım ünitesi yatış süreleri, 3 ay içinde tüm sebeplerle acil servis başvuru oranı, toplam hastane başvuru oranı, yeniden hastane yatış ve yeniden yoğun bakım ünitesi yatış oranları karşılaştırıldı.

Çalışmamız için Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Başvurusu yapıldı ve onay alındı. Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar usulüne göre hazırlanmış olan çalışma protokolümüzün etik onayı ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alındı. (01.04.2021/ Protokol kodu: 116.2017.R-218)

3.6. İstatistik

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Hastaların demografik ve klinik verilerini değerlendirmek için tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde Student’s t-testi kullanılarak değerler ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerde Mann Whitney-U kullanıldı, değerler ortanca ve çeyreklikler (1. ve 3. çeyrek değerleri) ile gösterildi. İleri yaş ve genç orta yaş hastaların verilerinde sürekli olmayan değişkenler için (dikotom) Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Diğer sayısal veriler yüzde olarak belirtildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 96 kadın (%36.4), 168 (%63.6) erkek olmak üzere toplam 264 erişkin hasta katıldı. Genç grupta ortalama yaş 41 (±8), yaşlı grupta ortalama yaş 76 (±7) olarak saptandı (Tablo 1). Genç grupta erkek cinsiyet oranı, yaşlı grupta ise sigara içme oranı daha yüksek iken Covid-19 PCR pozitifliği açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştı.

Yaşlı grupta genç gruptan daha fazla komorbid hastalık vardı. Genç gruptaki hastalarda en sık saptanan komorbiditeler sırasıyla diabetes mellitus ve hipertansiyondu. Yaşlı grupta ise hipertansiyon ilk sırada gelirken diabetes mellitus ikinci sırada gelmekteydi. Genç ve yaşlı grupta saptanan diğer komorbiditeler koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik solunum yetmezliği, malignite, nörolojik hastalık, kronik böbrek hastalığı, bronşektazi, romatolojik hastalıktı.

Yoğun bakım ünitesinde yatış günlerine bakıldığında, genç grupta ortanca yatış günü 8 gün iken yaşlı grupta 10 gün olarak bulundu. **Genç grupta yoğun bakımda yatış günü yaşlı grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.01).**

Genç gruptan 6 (%8.6), yaşlı gruptan 105 hasta (%54.1) yoğun bakım ünitesinde exitus oldu. **Genç ve yaşlı grup mortaliteleri karşılaştırıldığında genç grupta mortalite anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0.001). Odds Oranı 12.58 (%95 Güven Aralığı 5.20-30.44, p<0.001) olarak hesaplandı.**

Tablo1'de hastaların demografik özellikleri, hastane yatış günü ve yoğun bakım mortalitelerinin karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo1. Hastaların demografik özellikleri, hastane yatış günü ve yoğun bakım mortalitelerinin karşılaştırılması

Değişken	**Yaş ≤ 50 (n=70)**	**Yaş ≥ 65 (n=194)**	**P değeri**
Yaş, yıl, ort±SD	41±8	76±7	<0.001
Cinsiyet, erkek, n, (%)	56 (80)	112 (57)	<0.001
Sigara içme, n, (%)	23 (32)	95 (49)	0.025
Covid-19 PCR pozitifliği,n, (%)	56 (80)	152 (78)	0.772
Komorbidite, n, (%)	30 (42)	175 (90)	<0.001
Diabetes mellitus	17 (24)	77 (39)	0.021
Hipertansiyon	12 (17)	118 (60)	<0.001
Atrial fibrilasyon	2 (2)	25 (12)	0.020
Koroner arter hastalığı	1 (1)	70 (36)	<0.001
Konjestif kalp yetmezliği	2 (2)	41 (21)	<0.001
KOAH	3 (4)	57 (29)	<0.001
Bronşektazi/Tüberküloz sekeli	3 (4)	8 (4)	>0.99
Kronik solunum yetmezliği	3 (4)	37 (19)	0.003
Kronik böbrek hastalığı	2 (2)	14 (7)	0.25
Malignite	3 (4)	27 (13)	0.029
Nörolojik hastalık	0 (0)	26 (13)	<0.001
Romatolojik hastalık	4 (5.7)	1 (0.5)	0.018
YBÜ mortalite, n, (%)	6 (8)	105 (54)	<0.001
YBÜ yatış günü, median(%25-%75)	8 (5-12)	10 (6-16)	0.010

Ort±SD; ortalama± standart sapma

Median (%25-%75); ortanca(%25-%75)

PCR, Polimeraz zincir reaksiyonu; KOAH, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; YBÜ, Yoğun bakım ünitesi

Hastaneye başvuru anındaki şikayetler incelendiğinde her iki grupta da hastaların %99'unda en az bir semptom vardı. Genç grupta en sık görülen semptomlar sırasıyla ateş, nefes darlığı ve öksürük iken yaşlı grupta en sık görülen semptomlar nefes darlığı, öksürük ve ateşti. Her iki grup karşılaştırıldığında ateş ve myalji genç grupta daha fazla saptanırken öksürük, nefes darlığı ve diyare açısından gruplar arasında fark saptanmamıştı. Her iki grupta görülen semptomlar Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların hastaneye başvuru anındaki semptomların karşılaştırılması

	Yaş ≤ 50 (n=70)	**Yaş ≥ 65 (n=194)**	**P değeri**
Semptom n, (%)	69 (98)	191 (98)	>0.99
Ateş	44 (62)	83 (42)	0.004
Öksürük	36 (51)	102 (52)	0.869
Nefes Darlığı	40 (57)	125 (64)	0.280
Miyalji	35 (50)	71 (36)	0.050
Diyare	4 (5)	10 (5)	>0.99

Hastalar yoğun bakım ünitesinde uygulanan solunumsal destek tedavileri açısından karşılaştırıldığında, genç hastaların daha çok nazal oksijen, yaşlı hastaların ise maske oksijen ile takip edildiği görülmektedir. Yaşlı grupta hem NIMV hem de IMV oranı, genç gruptan anlamlı olarak daha yüksektir. Medikal tedaviler açısından karşılaştırıldığında ise genç grupta tocilizumab kullanımı yaşlı gruptan anlamlı olarak daha yüksek iken diğer medikal tedaviler açısından gruplar arasında fark yoktur. Tablo 3'te hastaların yoğun bakım ünitesinde aldığı solunumsal ve medikal tedavilerin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların yoğun bakım ünitesinde aldığı tedavilerin karşılaştırılması

	Yaş ≤ 50 (n=70)	**Yaş ≥ 65 (n=194)**	**P değeri**
Solunumsal Destek Tedavileri, n, (%)			
Oksijen	60 (85)	186 (95)	0.004
Nazal Oksijen	55 (78)	110 (56)	0.001
Maske Oksijen	39 (55)	158 (81)	<0.001
YAO2	6 (8)	10 (5)	0.304
NIMV	11 (15)	70 (36)	0.002
IMV	12 (17)	89 (45)	<0.001
İlaç Tedavileri, n, (%)			
Kortikosteroid	53 (75)	150 (77)	0.785
Antibiyotik	67 (95)	187 (96)	0.799
Favipiravir	64 (91)	166 (85)	0.209
Tocilizumab	16 (22)	17 (8)	0.002
Anakinra	4 (5)	3 (1)	0.083
YAO2, Yüksek akımlı Oksijen; NIMV, Non invaziv mekanik ventilasyon; IMV, İnvaziv Mekanik Ventilasyon			

Yoğun bakım ünitesine yatış günü alınan kan sonuçları karşılaştırıldığında Covid 19 hastalığında hastalık şiddetini ve sitokin fırtınasına gidişi gösterebilecek toplam lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, LDH, d dimer, ferritin, CRP değerleri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Genç grupta PaO2/FiO2 oranı yaşlı grupla kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.014). Tablo 4'te hastaların yoğun bakım ünitesine yattıkları gün alınan kan sonuçlarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların yoğun bakım ünitesine yattıkları gün alınan kan sonuçlarının karşılaştırılması

YBÜ Yatış	Yaş ≤ 50 (n=70)		Yaş ≥ 65 (n=194)		
Değişken	**n**	**Median (%25-%75)**	**n**	**Median (%25-%75)**	**P değeri**
WBC, 10^9/L	70	9.3 (7-12.2)	194	8.9 (6.1-13.5)	0.912
NEU, 10^9/L	70	8 (5.8-10.6)	194	7.2 (4.5-11.8)	0.848
LYM, 10^9/L	70	0.73 (0.39-1)	194	0.62 (0.45-0.95)	0.438
NLO	69	9.8 (5.7-23.3)	192	12.4 (6.7-21)	0.484
HB, g/dL	69	12.4 (11.5-13.6)	193	12.2 (10.6-13.2)	0.080
PLT, 10^9/L	70	254 (209-340)	194	247 (193-343)	0.733
GLC, mg/dL	70	141 (106-204)	194	162 (124-230)	0.031
ÜRE, mg/dL	70	44 (29-60)	194	52 (34-90)	0.008
KRE, mg/dL	69	0.71 (0.60-0.90)	192	0.81 (0.61-1.16)	0.031
AST, U/L	70	44 (27-71)	194	40 (27-64)	0.563
ALT, U/L	70	39 (25-57)	193	28 (17-43)	0.016
LDH, U/L	69	400 (323-566)	193	426 (302-578)	0.850
ALP, U/L	70	78 (60-97)	194	72 (60-100)	0.922
GGT, U/L	70	45 (24-86)	191	40 (26-66)	0.436
T.BİL, mg/dL	69	0.55 (0.34-0.82)	191	0.49 (0.35-0.68)	0.461
INR	68	1.07 (1.01-1.21)	192	1.14 (1.04-1.29)	0.045
CRP, mg/dL	68	118.5 (41.5-193)	191	111 (57.8-180)	0.974
D-DİMER, mg/L	63	1.10 (0.55-2.24)	169	1.24 (0.72-2.25)	0.530
FERRİTİN, ng/mL	64	494 (261-966)	162	501 (221-1027)	0.922
PH	65	7.46 (7.43-7.49)	194	7.43 (7.36-7.47)	<0.001
PCO2, mmHg	65	37 (33-41)	194	37 (32-46)	0.741
HCO3, mmol/L	65	26 (23.6-29)	194	25.0 (22.6-27.2)	0.033
P/F	65	160 (112-274)	194	132 (97-196)	0.014

YBÜ, yoğun bakım ünitesi; WBC, beyaz küre sayısı ; NEU, mutlak nötrofil sayısı ; LYM, mutlak lenfosit sayısı ; NLO, nötrofil lenfosit oranı ; HB,hemoglobin düzeyi ; PLT, trombosit sayısı ; GLC, kan glukoz düzeyi ; ÜRE, kan üre düzeyi ; KRE, kan kreatinin düzeyi ; AST, aspartat aminotransferaz ; ALT, alanin aminotransferaz ; LDH, laktat dehidrojenaz ; ALP, alkalen fosaftaz ; GGT gama glutamil transferaz ; T.BİL, total bilirubin ; INR, international normalized ratio; CRP, c reaktif protein ; PCO2, parsiyel karbondioksit basıncı ; HCO3, kan bikarbonat düzeyi ; P/F parsiyel oksijen basıncı/fio2 oranı

Her iki gruptan toplam 111 hasta yoğun bakım ünitesinde exitus oldu. Sağ kalan 153 hastanın yoğun bakım ünitesinden taburcu olurken alınan kan sonuçları kıyaslandığında, toplam lökosit sayısı, d dimer, ferritin değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Yine taburculuk günü alınan kan sonuçlarında **yaşlı grupta kötü prognoz göstergesi olarak CRP (p=0.003) ve nötrofil/lenfosit oranı (p= 0.043) genç gruptan anlamlı olarak yüksek saptandı. Yine yaşlı grupta, düşüklüğü kötü prognoz göstergesi olan lenfosit sayısı, genç gruba kıyasla daha düşük görüldü (p=0.004).** Tablo 5'te hastaların yoğun bakım ünitesinden taburculuğundaki kan sonuçlarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo5. Hastaların yoğun bakım ünitesinden taburculuğundaki kan sonuçlarının karşılaştırılması

YBÜ Taburculuk	**Yaş ≤ 50 (n=64)**		**Yaş ≥ 65 (n=89)**		
Değişken	**n**	**Median (%25-%75)**	**n**	**Median (%25-%75)**	**P değeri**
WBC, 10^9/L	64	8.1 (6.2-10.4)	89	8.6 (6.5-10.7)	0.588
NEU, 10^9/L	64	6.2 (3.8-8.1)	88	6.5 (4.5-9)	0.257
LYM, 10^9/L	62	1.2 (7.9-19.2)	85	0.94 (6.1-14.7)	0.004
NLO	64	4.8 (2.5-9.3)	88	7.2 (3.7-12.6)	0.043
HB, g/dL	64	13.0 (11.7-13.7)	89	11.1 (9.1-12.1)	<0.001
PLT, 10^9/L	64	320 (246-442)	89	317 (200-430)	0.187
GLC, mg/dL	64	105 (87-138)	89	118 (93-69)	0.059
ÜRE, mg/dL	64	45 (33-53)	88	55 (45-68)	<0.001
KRE, mg/dL	64	0.63 (0.53-0.73)	89	0.69 (0.55-0.96)	0.063
AST, U/L	64	52 (29-94)	89	27 (19-40)	<0.001
ALT, U/L	64	38 (26-65)	89	28 (17-39)	<0.001
LDH, U/L	64	291 (220-404)	84	266 (225-383)	0.565
ALP, U/L	64	62 (51-83)	85	74 (58-94)	0.038
GGT, U/L	64	73 (46-127)	85	48 (25-68)	<0.038
T.BİL, mg/dL	64	0.48 (0.36-0.60)	87	0.57 (0.38-0.84)	0.030
INR	64	1.04 (0.98-1.13)	86	1.09 (1.04-1.17)	0.006
CRP, mg/dL	64	10 (4-32)	88	19 (9-45)	0.003
D-DİMER, mg/L	59	0.56 (0.34-1.15)	79	0.79 (0.48-1.35)	0.099
FERRİTİN, ng/mL	57	418 (183-635)	80	296 (126-639)	0.150
PH	59	7.45 (7.41-7.47)	89	7.45 (7.41-7.47)	0.961
PCO2, mmHg	59	43 (38-45)	89	44 (40-51)	0.069
HCO3, mmol/L	59	28 (26.2-30.1)	89	30.2 (26.6-33.0)	0.018
P/F	59	285 (237-350)	89	270 (218-320)	0.098

YBÜ, yoğun bakım ünitesi; WBC, beyaz küre sayısı ; NEU, mutlak nötrofil sayısı ; LYM, mutlak lenfosit sayısı ; NLO, nötrofil lenfosit oranı ; HB,hemoglobin düzeyi ; PLT, trombosit sayısı ; GLC, kan glukoz düzeyi ; ÜRE, kan üre düzeyi ; KRE, kan kreatinin düzeyi ; AST, aspartat aminotransferaz ; ALT, alanin aminotransferaz ; LDH, laktat dehidrojenaz ; ALP, alkalen fosaftaz ; GGT gama glutamil transferaz ; T.BİL, total bilirubin ; INR, international normalized ratio; CRP, c reaktif protein ; PCO2, parsiyel karbondioksit basıncı ; HCO3, kan bikarbonat düzeyi ; P/F parsiyel oksijen basıncı/fio2 oranı

Elli dört hasta yoğun bakım taburculuğundan sonraki 3. ay kontrolüne gelmedi ve takip dışı kaldı. Kontrole gelen 99 hasta çalışmayı tamamladı. 3. ay poliklinik kontrolünde hala hipoksik görülen (Spo2<92) hastalardan arter kan gazı alındı. Genç gruptan 4 hastadan (%7), yaşlı gruptan 27 hastadan(%56) arter kan gazı alındı.

Hastaların **3. ay kontroldeki kan sonuçları kıyaslandığında toplam lökosit sayısı (p=0.037), nötrofil sayısı(p=0.033), nötrofil/lenfosit oranı(p=0.024), LDH(p=0.014), D dimer (p=0.01) değerleri yaşlı grupta genç gruba göre anlamlı olarak yüksekti.** CRP ve Ferritin değerleri arasında anlamlı fark görülmedi. Tablo 6'da hastaların yoğun bakım ünitesinden taburcu olduktan sonraki 3. ay poliklinik kontrollerinde alınan kan sonuçlarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların yoğun bakım ünitesinden taburcu olduktan sonraki 3. ay poliklinik kontrollerinde alınan kan sonuçlarının karşılaştırılması

3. Ay Kontrol	Yaş ≤ 50 (n=51)		Yaş ≥ 65 (n=48)		
Değişken	**n**	**Median (%25-%75)**	**n**	**Median (%25-%75)**	**P değeri**
WBC, 10^9/L	51	**7** (5.7-8.5)	48	7.9 (6.8-9.9)	0.037
NEU, 10^9/L	51	3.9 (2.9-5.2)	48	4.7 (3.7-5.9)	0.033
LYM, 10^9/L	51	2.1 (1.7-3)	48	2.3 (1.7-2.7)	0.836
NLO	51	1.5 (1.2-2.4)	48	1.9 (1.5-3.2)	0.024
HB, g/dL	51	14.4 (13.2-15.3)	48	12.1 (11.3-13.6)	<0.001
PLT, 10^9/L	51	265 (219-320)	48	284 (227-354)	0.289
GLC, mg/dL	48	103 (92-129)	45	113 (94-150)	0.472
ÜRE, mg/dL	48	29 (24-34)	48	36 (30-52)	0.001
KRE, mg/dL	49	0.72 (0.66-0.82)	48	0.83 (0.66-0.97)	0.043
AST, U/L	49	19 (16-25)	47	18 (14-24)	0.564
ALT, U/L	49	26 (18-36)	47	13 (9-21)	<0.001
LDH, U/L	40	190 (165-223)	40	217 (184-269)	0.014
ALP, U/L	45	66 (56-87)	42	77 (63-97)	0.098
GGT, U/L	44	30 (23-45)	42	20 (14-28)	<0.001
T.BİL, mg/dL	42	0.43 (0.33-0.54)	40	0,37 (0.28-0.50)	0.237
INR	40	0.97 (0.93-0.98)	35	1.04 (0.98-1.13)	0.001
CRP, mg/dL	48	3.1 (3.1-7.3)	45	3.5 (2.7-12.7)	0.898
D-DİMER, mg/L	43	0.30 (0.19-0.43)	41	0.41 (0.26-0.75)	0.010
FERRİTİN, ng/mL	43	98 (37-189)	30	73.0 (30.6-187.3)	0.836
PH	4	7.43 (7.42-7.44)	27	7.42 (7.36-7.44)	0.441
PCO2, mmHg	4	39.2 (38-49.5)	27	40.0 (37.5-47.5)	0.842
HCO3, mmol/L	4	26.2 (26-30.5)	27	25.8 (24-27.3)	0.288
P/F	4	254 (218-349)	27	260 (219-310)	>0.99

YBÜ, yoğun bakım ünitesi; WBC, beyaz küre sayısı ; NEU, mutlak nötrofil sayısı ; LYM, mutlak lenfosit sayısı ; NLO, nötrofil lenfosit oranı ; HB,hemoglobin düzeyi ; PLT, trombosit sayısı ; GLC, kan glukoz düzeyi ; ÜRE, kan üre düzeyi ; KRE, kan kreatinin düzeyi ; AST, aspartat aminotransferaz ; ALT, alanin aminotransferaz ; LDH, laktat dehidrojenaz ; ALP, alkalen fosaftaz ; GGT gama glutamil transferaz ; T.BİL, total bilirubin ; INR, international normalized ratio; CRP, c reaktif protein ; PCO2, parsiyel karbondioksit basıncı ; HCO3, kan bikarbonat düzeyi ; P/F parsiyel oksijen basıncı/fio2 oranı

Hastaların yoğun bakım ünitesinden taburculuk sonrası 3 aylık dönemde tüm sebeplerle toplam hastane ve acil servis başvuruları ile yeniden yoğun bakım ünitesine yatış oranları ve sayıları karşılaştırıldığında (Tablo 7); genç grupta 43 hasta (%84.3), yaşlı grupta 48 hasta(%100) en az bir kez yeniden hastaneye ve genç grupta 20 hasta (%39.2), yaşlı grupta ise 39 hasta (%81.3) en az bir kez acil servise başvurmuştu.

Genç gruptan 3 hastada (%5.9), yaşlı gruptan 13 hastada (%27.1) taburculuk sonrası 3 ay içinde yeniden yoğun bakım ünitesine yatış gerektirecek komplikasyon gelişmişti**. Tüm sebeplerle toplam hastane başvurusu, acil servis başvurusu, ve yeniden YBÜ yatış oranlarına bakıldığında, hepsi yaşlı grupta anlamlı olarak daha yüksekti. (Sırasıyla p<0.006, p<0.001, p=0.006)** .Hastaların taburculuk sonrası 3 aylık dönemde toplam hastane ve acil servis başvuruları ile yeniden yoğun bakım ünitesine yatış oranları ve sayıları tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların taburculuk sonrası 3 aylık dönemde toplam hastane ve acil servis başvuruları ile yeniden yoğun bakım ünitesine yatış oranları ve sayılarının karşılaştırılması

Değişken		**Yaş ≤ 50 (n=51)**	**Yaş ≥ 65 (n=48)**	**P değeri**
Acil Başvurusu, n (%)	Yok	31 (60)	9 (18)	<0.001
	Var	20 (39)	39 (81)	
Acil Başvuru Sayısı, n, median (%25-%75)		20, 1 (1-2)	39, 1 (1-2)	0.426
Hastane Başvurusu	Yok	8 (15)	0 (0)	0.006
	Var	43 (84)	48 (100)	
Hastane Başvuru Sayısı, n, median (%25-%75)		43, 2 (2-3)	48, 3 (2-4)	0.003
YBÜ Yatışı	Yok	48 (94)	35 (72)	0.006
	Var	3 (5)	13 (27)	
YBÜ Yatış Sayısı, n, median (%25-%75)		3, 1 (1-3)	13, 1 (1-2)	0.900

Hastaların YBÜ yatış günleri (p<0.001), taburculuk sonrası 3 ayda tüm sebeplerle toplam hastane (p<0.001), acil servis başvuruları (p=0.006) ile yeniden yoğun bakım ünitesine yatış oranları (p=0.006) karşılaştırıldığında, tamamı yaşlı grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

Beden kitle indeksi ile tedavide kullanılan kortikosteroid miktarı arasında anlamlı fark saptanmazken, modifiye (yaş değişkeni çıkarılmış) APACHE II skoru yaşlı grupta daha yüksekti (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların YBÜ yatış günü, taburculuk sonrası 3 ayda toplam hastane, acil servis başvuruları ile yeniden yoğun bakım ünitesine yatış oranlarının ve olası karıştırıcı faktörlerin karşılaştırılması

	Yaş ≤ 50 (n=70)		**Yaş ≥ 65 (n=194)**		
Değişken	**n**	**Median (%25-%75)**	**n**	**Median (%25-%75)**	**P değeri**
Yaş	70	41 (38-48)	194	76 (70-81)	<0.001
YBÜ Yatış Günü	70	8 (5-12)	194	10 (6-16)	0.010
Sigara (Paket-Yıl)	23	3 (2-7)	95	4 (3-8)	0.093
BMI	68	26 (24-29)	185	26 (23-30)	0.951
mAPACHE II Skoru	68	11 (8-15)	189	15 (11-18)	<0.001
Kortikosteroid Miktarı	70	80 (40-250)	192	80 (40-250)	0.455
Değişken	**Yaş ≤ 50 (n=51)**		**Yaş ≥ 65 (n=48)**		**P değeri**
Acil Başvurusu n, (%)	20 (39)		39 (81)		<0.001
Hastane Başvurusu n, (%)	43 (84)		48 (100)		0.006
YBÜ Yatışı n, (%)	3 (5)		13 (27)		0.006

YBÜ, yoğun bakım ünitesi; BMI, vücut kitle indeksi; mAPACHE II, Modifiye Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Skoru; Kortikosteroid Miktarı g/gün cinsinden metilprednizolon veya eşdeğeri

Mortaliteyi öngörebilecek değişkenler açısından yaşayan ve exitus olan hastaların karşılaştırıldığı veriler Tablo 9 ve Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastalarda mortaliteyi öngörebilecek değişkenlerin karşılaştırılması

	YBÜ Mortalite				
	Sağ		Ölü		
	n	Değer	n	Değer	P değeri
mAPACHE II, Median (%25-%75)	147	11 (9-15)	108	16 (14-21)	<0.001
YBÜ gün sayısı, Median (%25-%75)	153	9 (6-13)	111	11 (6-18)	0.025
Yaş, Median (%25-%75)	153	66 (45-75)	111	77 (70-82)	<0.001
Sigara (paketxyıl), Median (%25-%75)	73	4 (2-9)	45	4 (3-8)	0.457
BMI, Ort±SD	149	27 ± 5	104	28±6	0.114
Kortikosteroid, Median (%25-%75)	108	140 (80-250)	95	250 (80-250)	0.005
WBC, 10^9/L, Median (%25-%75)	153	8.2 (5.5-12)	111	10.7 (7.5-14.6)	<0.001
NEU, 10^9/L, Median (%25-%75)	153	6.9 (4-9.9)	111	9.4 (5.8-13.2)	0.001
LYM, 10^9/L, Median (%25-%75)	152	0.75 (0.45-1.1)	107	0.61 (0.43-0.87)	0.049
NLO, Median (%25-%75)	153	10 (5-18)	111	15 (10-25)	0.001
HB, g/dL, Ort±SD	153	12±2	111	12±2	0.115
PLT, 10^9/L, Median (%25-%75)	153	255 (185-344)	111	246 (198-343)	0.887
GLC, mg/dL, Median (%25-%75)	153	142 (106-204)	111	168 (136-232)	0.001
ÜRE, mg/dL, Median (%25-%75)	153	41 (30-55)	111	72 (45-103)	<0.001
KRE, mg/dL, Median (%25-%75)	153	0,72 (0,59-0,88)	111	0,90 (0,69-1,40)	<0.001
AST, U/L, Median (%25-%75)	153	36 (25-61)	111	45 (31-73)	0.004
ALT, U/L, Median (%25-%75)	152	34 (20-50)	111	25 (16-43)	0.018
LDH, U/L, Median (%25-%75)	153	370 (286-480)	111	502 (365-651)	<0.001
ALP, U/L , Median (%25-%75)	153	71 (59-97)	110	78 (61-102)	0.146
GGT, U/L, Median (%25-%75)	152	42 (27-76)	109	39 (25-69)	0.606
T.BİL, mg/dL, Median (%25-%75)	153	0,49 (0,35-0,72)	110	0,54 (0,35-0,80)	0.164
INR, Median (%25-%75)	152	1,10 (1,01-1,21)	111	1,16 (1,06-1,34)	0.001
CRP, mg/dL, Median (%25-%75)	150	95 (37-169)	110	133 (87-198)	0.001
D-DİMER, mg/L, Median (%25-%75)	136	0,97 (0,57-1,76)	99	1,42 (0,8-2,8)	0.001
FERRİTİN, ng/mL, Median (%25-%75)	132	439 (193-843)	96	549 (283-1423)	0.005
PH, Ort±SD	148	7,43±0,07	111	7,40±0,10	0.005
PCO2, mmHg, Median (%25-%75)	148	37 (33-44)	111	36 (32-45)	0.764
HCO3, mmol/L, Ort±SD	148	25,8±4,5	111	24,2±5	0.008
P/F, Median (%25-%75)	148	163 (116-235)	111	114 (91-160)	<0.001

Ort, ortalama; SD, standart sapma; Median, ortanca; mAPACHE II, modifiye APACHE II skoru; YBÜ, yoğun bakım ünitesi; BMI, vücut kitle indeksi; Kortikosteroid Miktarı, g/gün cinsinden metilprednizolon veya eşdeğeri; WBC, beyaz küre sayısı ; NEU, mutlak nötrofil sayısı ; LYM, mutlak lenfosit sayısı ; NLO, nötrofil lenfosit oranı ; HB,hemoglobin düzeyi ; PLT, trombosit sayısı ; GLC, kan glukoz düzeyi ; ÜRE, kan üre düzeyi ; KRE, kan kreatinin düzeyi ; AST, aspartat aminotransferaz ; ALT, alanin aminotransferaz ; LDH, laktat dehidrojenaz ; ALP, alkalen fosaftaz ; GGT gama glutamil transferaz ; T.BİL, total bilirubin ; INR, international normalized ratio; CRP, c reaktif protein ; PCO2, parsiyel karbondioksit basıncı ; HCO3, kan bikarbonat düzeyi ; P/F parsiyel oksijen basıncı/fio2 oranı

Tablo 10. Hastalarda mortaliteyi öngörebilecek diğer değişkenlerin karşılaştırılması

	YBÜ Mortalite		
	Sağ	**Ölü**	**P değeri**
Erkek Cinsiyet, n (%)	111 (72)	57 (51)	<0.001
Yaş ≤ 50, n (%)	64 (41)	6 (5)	<0.001
Yaş ≥ 65, n (%)	89 (58)	105 (94)	<0.001
Komorbidite, n (%)	103 (67)	102 (91)	<0.001
Dianetes Mellitus, n (%)	53 (34)	41 (36)	0.700
Hipertansiyon, n (%)	59 (38)	71 (64)	<0.001
Atriyal Fibrilasyon, n (%)	10 (6)	17(15)	0.020
KAH, n (%)	32 (20)	39 (35)	0.010
KKY, n (%)	20 (13)	23 (20)	0.097
KOAH, n (%)	29 (19)	31 (27)	0.086
Bronşektazi/TB, n (%)	6 (3)	5 (4)	0.815
KSY, n (%)	23 (15)	17 (15)	0.967
KBH, n (%)	7 (4)	9 (8)	0.235
Malignite, n (%)	13 (8)	17 (15)	0.085
Nörolojik Hastalık, n (%)	9 (6)	17 (15)	0.011
Romatizmal Hastalık, n (%)	3 (2)	2 (1)	0.925
Sigara, n (%)	73 (47)	45 (40)	0.247
Ateş, n (%)	80 (52)	47 (42)	0.110
Öksürük, n (%)	86 (56)	52 (46)	0.133
Nefes Darlığı, n (%)	98 (64)	67 (60)	0.541
Miyalji, n (%)	67 (43)	39 (35)	0.157
Diyare, n (%)	7 (4)	7 (6)	0.536
PCR+, n (%)	109 (71)	100 (90)	< 0.001
0ksijen, n (%)	136 (88)	110 (99)	0.001
Nazal 02, n (%)	129 (84)	36 (32)	<0.001
Maske 02, n (%)	92 (60)	105 (94)	<0.001
YAO2, n (%)	8 (5)	8 (7)	0.506
NIMV, n (%)	28 (18)	53 (47)	<0.001
IMV, n (%)	20 (13)	81 (73)	<0.001
Kortikosteroid, n (%)	108 (70)	95 (85)	0.004
Antibiyotik, n (%)	145 (94)	109 (98)	0.199
Favipiravir, n (%)	129 (84)	101 (91)	0.110
Tocilizumab, n (%)	18 (11)	15 (13)	0.671
Anakinra, n (%)	5 (3)	2 (1)	0.703

KAH, koroner arter hastalığı; KKY konjesyif kalp yetmezliği; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; TB, Tüberküloz Sekeli; KSY, kronik solunum yetmezliği; KBH, kronik böbrek hastalığı; PCR;polimeraz zincir reaksiyonu; YAO2, yüksek akımlı oksijen; NIMV, non invaziv mekanik ventilasyon; IMV, invaziv mekanik ventilasyon

Tablo 9 ve 10'da istatistiksel olarak anlamlı saptanan değişkenler kullanılarak oluşturulan model ile belirlenen mortalite risk faktörleri Tablo 11'de gösterilmiştir. Bu modele göre Covid 19 nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatan hastalardan 65 yaş üzeri olanlarda mortalite riski yaklaşık 40 kat, non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda yaklaşık 6 kat, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda yaklaşık 15 kat, Tociluzumab kullanılmak zorunda kalınan hastalarda 9 kat ve yatış anında ölçülen LDH değerinde her 1 birim yükselmede mortalite riskinin 1 kat artacağı Binary Logistik Regresyon Analiz Backward LR yöntemi kulanılarak gösterilmiştir. Oluşturulan modelin gücü Nagelkerke R Square yöntemine göre 0.671 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 11. Mortalite Risk Faktörleri

Değişken	Odds Ratio	95% C.I.for EXP(B)		Sig.
		Lower	Upper	
Yaş ≥ 65	40,59	8,79	187,50	<0,001
NIMV İhtiyacı	5,92	2,12	16,53	<0,001
IMV İhtiyacı	15,39	6,11	38,77	<0,001
Tocilizumab İhtiyacı	8,64	1,95	38,25	<0,005
LDH	1,00	1,00	1,01	<0,001
NIMV, Non invaziv mekanik ventilasyon; IMV, İnvaziv mekanik ventilasyon; LDH, Laktat dehidrojenaz				

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda yaşlı grupta; yoğun bakım ünitesi yatış gün sayısı, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite, genç gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Mortalite risk faktörleri yaş, invaziv ve non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, tocilizumab gereksinimi ve LDH yüksekliği olarak belirlenmiştir. Bu çalışma prospektif kohort yöntemiyle yapılmış olup taburculuk sonrası ilk 3 ayda tüm sebeplerle yeniden hastane / acil servis / yoğun bakım ünitesi başvuru oranları da incelenmiş ve çalışmada yaşlı popülasyonda yeniden hastane başvurusu gerektirecek komplikasyon gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Yoğun bakım ünitesine yatış gününde alınan kan sonuçlarında inflamasyon derecesini gösteren belirteçler incelendiğinde, gençler ile yaşlılar arasında fark saptanmamıştır. Taburculuk kanları karşılaştırıldığında, yaşlılarda lenfosit sayısı daha düşük, CRP ve nötrofil/lenfosit oranı daha yüksek bulunmuştur. 3. Ay kontrolündeki kan sonuçları kıyaslandığında yaşlı grupta nötrofil sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, D dimer ve LDH daha yüksek saptanmıştır. Bu durum yaşlanmakla daha çok edinsel immun yanıtın zayıfladığı, B ve T lenfosit yanıtının azaldığı ve doğal bağışıklığın kompansasyon amaçlı hiperaktive olabileceği hipotezini destekleyebilir.

Pandeminin başlangıcından itibaren Covid 19 hastalığında yaşın prognozu kötü etkilediği birçok klinisyen tarafından gözlendi. Bu nedenle yaşın Covid 19 hastalığında mortalite ve kötü sonuçlanımla ilişkisini incelemek üzere birçok çalışma yapıldı. Bonanad ve arkadaşları tarafından yürütülen meta-analizde Covid 19 hastalarında yaşın mortalite üzerine etkisi incelendi. (2) Tüm dünyadan hastaların bulunduğu 2020 yılında yapılan bu çalışmada, 611.583 hastanın 141.745'inin (%23.1), 80 yaş ve üzerinde olduğu belirtildi. Çalışma sonunda 50 yaş ve altında mortalitenin %1'in altında iken, 50 yaşından itibaren mortalitenin logaritmik olarak arttığı görüldü. En hızlı artışın ise 60 yaş civarında olduğu gösterildi.

Yanez ve arkadaşlarının 21 ülkede yürütülen çalışmasında Covid 19 hastaları 6 hafta boyunca izlendi, yaş, cinsiyet gibi değişkenler kaydedildi. Hastalar 55 yaş altı, 55-64 arası, 65 yaş ve üstü olarak 3 gruba ayrıldı. 55-64 yaş arasında Covid 19 nedenli mortalite ihtimalinin 55 yaş altına göre yaklaşık 8 kat, 65 yaş ve üstünde ise yaklaşık 62 kat arttığı gösterildi. (3)

Le Borgne ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında, ciddi ve kritik Covid 19 hastaları yaşa bağımlı mortalite açısından karşılaştırıldı. (47) Sadece PCR yöntemiyle tanısı kanıtlanmış ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar çalışmaya dahil edildi. Diğer çalışmalarla benzer şekilde yaş arttıkça kritik ve ciddi Covid 19 hastalarında mortalitenin arttığı gösterildi. Çalışmamızda da yoğun bakım ünitesinde Covid 19 nedeniyle yatmakta olan hastalarda, 50 yaş ve altında mortalite 65 yaş ve üzerine göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Covid 19 hastalığında mortalite risk faktörlerini belirlemek için başta yaş olmak üzere birçok değişken incelenmiştir. Bu konuda Hobbs ve arkadaşları tarafından Covid 19 nedeniyle hospitalize edilen 502 hasta üzerinde yapılan çalışmada yaş, erkek cinsiyet, önceden var olan kardiyovasküler hastalık mortalite ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. (48) Booth ve arkadaşları tarafından benzer amaçla 14 ülkede yapılan 76 çalışmanın dahil edildiği meta analizde yaş, erkek cinsiyet ve obezite Covid 19 hastalığında mortalite ile ilişkili bulunmuştur. (49) Çalışmamızda Covid 19 hastalığında mortalite ile ilişkili faktörler yaş ($\geq$ 65), non invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi, ,invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi, tocilizumab ihtiyacı ve LDH yüksekliği olarak bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesine Covid 19 nedeniyle yatan hastalardan 65 yaş üzeri olanlarda mortalite riskinin yaklaşık 40 kat, non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda yaklaşık 6 kat, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda yaklaşık 15 kat, Tociluzumab kullanılmak zorunda kalınan hastalarda yaklaşık 9 kat ve yatış anında ölçülen LDH değerinde her 1 birim yükselmede mortalite riskinin 1 kat artacağı Binary Logistik Regresyon Analiz Backward LR yöntemi kulanılarak gösterilmiştir.

Covid 19 hastalığında hastane yatış süresinin yaşa bağlı değişimi Alwafi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada incelenmiştir. (50) PCR yöntemiyle tanısı kesinleşmiş Covid 19 hastaları üzerinde yapılan bu çalışmada ileri yaşın hastane yatış süresini uzatan en önemli değişkenlerden biri olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde da Costa Sousa ve arkadaşları tarafından Brezilya'da yapılan çalışmada yaş ve pulmoner tutulumun yaygınlığının, hastane yatış süresini uzatan en önemli değişkenler olduğu gösterilmiştir. (51) Çalışmamızda da 65 yaş ve üzeri grubun yoğun bakım ünitesinde yatış süresi 50 yaş ve altındaki hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Covid 19 hastalığı sonrası semptomlar birkaç gün içinde sonlanabilirken, bazen haftalarca hatta aylarca uzayan semptomlar da görülebilir. Post covid sendromu adı verilen bu durumda öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, halsizlik, çarpıntı, uyku problemleri, menstrual siklusta düzensizlik, konsantrasyon güçlüğü (brain fog-beyin sisi), kas ağrıları gibi semptomlar ile pulmoner fibrozis, uzun dönem oksijen ihtiyacı, uzamış koagülopatiye bağlı iskemik inme, akut miyokard infarktüsü, pulmoner tromboemboli gibi komplikasyonlar görülebilir.

Post covid uzamış semptom ve komplikasyonların kimde görülebileceğini tahmin etmek zordur. Bu amaçla daha önce yapılan çalışmalarda Covid 19 hastalığını daha ağır geçiren kişilerde post covid semptom ve komplikasyonların da daha sık görüldüğü saptanmıştır. Chippa ve arkadaşlarının derlemesinde ileri yaş, obezite ve önceden var olan pulmoner komorbiditelerin post covid sendrom gelişme riskini artırdığına yer verilmiştir. (52)

Asadi-Pooya ve arkadaşlarının çalışmasında, doğrulanmış Covid 19 tanısı ile hastaneye yatmış 4.681 hasta, taburculuktan 3 ay sonra devam eden veya yeni gelişen semptomlar açısından sorgulanmış ve hangi hasta populasyonunda daha sıklıkla post covid sendrom geliştiği araştırılmıştır. (53) Post covid sendrom geliştirme ihtimali ile ilişkili bulunan değişkenler kadın cinsiyet, hastalık başlangıcında solunumsal semptom varlığı, ve hastane yatış gün sayısı (hastalık şiddeti) olarak bulunmuştur.

Fernandez-de-las-Penas ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yapılan çok merkezli çalışmada tanısı PCR yöntemi ve radyolojik olarak doğrulanmış Covid 19 tanılı hastalar, hastalık sonrası 7 aya kadar izlenmiş ve post covid sendrom gelişme sıklığı ve ilişkili risk faktörleri araştırılmıştır. (54) Hastaların %80'inde taburculuk sonrası en az bir semptomun devam ettiği görülmüş. Post covid sendrom risk faktörleri kadın cinsiyet, hastane yatış gün sayısı, hastalık başlangıcında semptom şiddeti ve hastalık öncesinde de var olan komorbiditeler olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalar yoğun bakım ünitesinden taburculuk sonrası 3 ay izlendi. 3. aydaki poliklinik kontrolünde hastaların bu dönemde kaç kez yeniden hastaneye başvurduğu, kaç kez acil servise başvurduğu ve yeniden yoğun bakım ünitesine yatıp yatmadığı soruldu. Yaşlı grubun taburculuk sonrası 3 ayda tüm sebeplerle yeniden hastane ve acil servis başvurusu ile yeniden yoğun bakım ünitesine yatış oranları genç gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuçlar, yaşlı kişilerde taburculuk sonrasında yeniden hastane başvurusu gerektirecek komplikasyon gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir.

İnsanlar yaşlandıkça, sistemik inflamatuar mediatörlerin bazal düzeyi; akut bağışıklık sorunlarından veya enfeksiyonlardan bağımsız olarak artar. Bu duruma kronik endojen ve eksojen antijen stimülasyonunun sebep olduğu düşünülmektedir. İmmün yaşlanma adı verilen bu durum akut uyaranlardan bağımsız olarak organizmada kronik düşük düzeyli inflamasyon varlığı ile sonuçlanır. (55) Yaşlı insanlar bir yandan bu kronik proinflamatuar sürece girerken, diğer yandan yaş ilerledikçe B ve T lenfosit sayı ve işlevlerinde azalma görülür. Yeni antijenlere ve patojenlere karşı antikor üretim kapasitesi azalır. Yani bağışıklık sisteminin tüm bileşenlerinin işlevleri yavaşlarken bundan özellikle edinsel bağışıklık etkilenir. Lenfosit yanıtının yetersizliği ve bazal proinflamatuar sitokin düzeylerinin yüksek oluşu yaşlı insanların yetersiz edinsel bağışıklık ile abartılı doğal bağışıklık yanıtına sebep olabilir, bu durum yaşlı insanlardaki organ rezervlerinin ve strese adaptasyon yeteneğinin azlığı ile birleştiğinde yüksek mortalitenin sebebi olabilir.

Çalışmamızda hastaların yoğun bakım ünitesine yatış, yoğun bakım ünitesinden taburculuk ve 3. Ay poliklinik kontrolünde inflamatuar belirteç değerleri kaydedildi. Yoğun bakım ünitesine yatış kanlarında yaşlı ve genç grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Yoğun bakım ünitesinden taburculukta alınan kan sonuçlarında yaşlı grupta CRP, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı daha yüksek görüldü. Benzer şekilde 3. ay poliklinik kontrolündeki kan sonuçlarında yaşlı grupta lenfosit sayısı daha düşük, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı daha yüksek saptandı. CRP ve Ferritin gibi belirteçlerde anlamlı farklılık saptanmadı.

İnflamatuar belirteçlerin karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar, yoğun bakım ünitesinde Covid 19 tanısıyla yatan yaşlılarda inflamatuar belirteç değerleri aynı tanıyla yatan gençlerden daha yüksektir demek için yetersizdir. Bu çalışmanın sadece yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda yapılmış olması, dolayısıyla hastaların çoğunun genç-yaşlı grup farketmeksizin zaten sitokin fırtınası tablosunda oluşu sonuçların tam olarak anlamlı çıkmamasına sebep olmuş olabilir.

Diğer yandan bu sonuçlar, yaşlılarda ve gençlerde Sars Cov 2'ye karşı immun yanıtın konfigürasyonu farklıdır hipotezi için yol gösterici olabilir, daha önce bahsedilen lenfosit ve antikor yanıtı gibi edinsel bağışıklık bileşenlerinin yaşlılarda yetersiz oluşu, nötrofiller ve doğal öldürücü hücreler gibi doğal bağışıklık elemanlarının bunu kompanse etmek için hiperaktivasyon gösterebileceği hipotezini destekleyebilir. Benzer şekilde yaşlılarda mortalitenin, yoğun bakım ünitesinde geçirilen sürenin, taburculuk sonrası yeniden başvuruların daha yüksek oluşu, kan sonuçlarında lenfosit sayısının daha az, nötrofil/lenfosit oranının daha yüksek oluşu bu hipotezi araştıracak daha fazla çalışmaya gerek olduğunu gösterir.

Çalışmamızın limitasyonları tek merkezde yapılmış olması ve hastaların tümünün yoğun bakım ünitesinden seçilmiş olmasıdır. Sonuçlar serviste yatan veya ayaktan takip edilen hastalara genellenemez. Bu konuda yapılacak bir sonraki çalışmada hastaların sadece yoğun bakım ünitesinden değil, Covid 19 servislerinden de seçilmesi ve başka merkezlerin de çalışmaya dahil edilmesi faydalı olacaktır.

6.SONUÇ

Çalışmamızda yaşlı hastalarda gençlere göre Covid 19'a bağlı yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mortalite daha yüksek bulunmuştur. Yaş, invaziv veya non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, tocilizumab gereksinimi ve LDH yüksekliği mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Yaşlı hastalarda taburculuk sonrası 3 ayda gençlere göre yeniden hastane ve acil servis başvurusu ile yeniden yoğun bakım ünitesine yatış sayısı daha yüksek saptanmıştır Yaşlı hastalarda mortalite ve kötü sonuçlanımın daha yüksek olmasının nedeni toplam komorbidite sayısının fazla olmasının yanı sıra edinsel bağışıklık işlevlerinin doğal bağışıklık işlevlerinden daha düşük olması da olabilir. Nitekim çalışmamızda hastalık sürecinde yaşlı hastalarda gençlere göre lenfosit sayısı daha düşük, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, Covid 19 hastalık sürecinde genç ve yaşlı hastalarda inflamatuar yanıt düzeyinin benzer ancak inflamasyon karakterinin farklı olduğunu, yaşlıların Covid 19 hastalığından daha çok etkilendiğini ve taburculuk sonrasında da daha yakın takip edilmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. https://covid19.who.int/region/euro/country/tr. [Çevrimiçi]

2. Bonanad, Clara. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *Journal of the American Medical Directors Association.*

3. Yanez, N. David. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health.* 2020.

4. Tekol, Serap Demir. SARS-CoV-2: Virolojisi ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia.* 2020.

5. Öztan, Gözde. Yeni Koronavirüsün (Covid-19) Moleküler Yapısı ve Genomik Karakterizasyonu. *Istanbul University Institute of Health Sciences Journal of Advanced Research in Health Sciences.* 2020.

6. MDPI. *https://www.mdpi.com/2075-4418/11/7/1270.* [Çevrimiçi]

7. Kostoulas, Polychronis. Diagnostic Accuracy Estimates for COVID-19 Real-Time Polymerase Chain Reaction and Lateral Flow Immunoassay Tests With Bayesian Latent-Class Models. *American Journal of Epidemiology.* 2021.

8. Fang, Yicheng. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiological Society Public Health Emergency Collection* . 2020.

9. Ravi, Arjun B. COVID-19 Antibody Tests: An Overview. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences.* 2021.

10. Jegerlehner, Sabrina. Diagnostic accuracy of a SARS-CoV-2 rapid antigen test in real-life clinical settings. *International Journal of Infectious Diseases.* 2021.

11. Garcia, Luis F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Frontiers in Immunology.* 2020.

12. Goethem, Nina Van. Clinical Severity of SARS-CoV-2 Omicron Variant Compared with Delta among Hospitalized COVID-19 Patients in Belgium during Autumn and Winter Season 2021–2022. *Viruses.* 2022.

13. Karacan, Alper. The radiological findings of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2020.

14. RSNA Radiology. *https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020201473.* [Çevrimiçi]

15. Bivona, Giulia. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. *Annals of Laboratory Medicine.*

16. Zhang, Zu-Li. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 2020.

17. Mizumoto, Kenji. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* .

18. Zhang, Yanping. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases. *China CDC Weekly.* 2020.

19. Gautret, Philippe. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2020.

20. Tang, Wei. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *British Medical Journal.* 2020.

21. Mahévas, Matthieu. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv.* 2020.

22. WHO Covid 19 Guideline. *https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4.* [Çevrimiçi]

23. Patel, Tejas K. Efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in COVID-19: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Infection and Public Health.*

24. Furuta, Yousuke. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences.* 2017.

25. Manabe, Toshie. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases.* 2021.

26. Golan, Yoav. Favipiravir in patients with early mild-to-moderate COVID-19: a randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2022.

27. Beigel, John H. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *New England Journal of Medicine.*

28. Hung, Yuan-Pin. Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19: The Dawn in the Dark? *Antibiotics.* 2022.

29. Fischer, William. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv.* 2021.

30. Sterne, Jonathan A. C. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA.* 2020.

31. Shankar-Hari, Manu. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19. *JAMA.* 2021.

32. Kyriazopoulou, Evdoxia. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *The Lancet.* 2021.

33. Giossi, Riccardo. A Systematic Review and a Meta-Analysis Comparing Prophylactic and Therapeutic Low Molecular Weight Heparins for Mortality Reduction in 32,688 COVID-19 Patients. *Frontiers in Pharmacology.* 2021.

34. WHO Covid 19 Clinical Management. *https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2.* [Çevrimiçi]

35. Battaglini, Denise. Prone positioning in COVID-19 ARDS: more pros than cons. *The Brazilian Journal of Pulmonology.* 2022.

36. Maltezou, Helena C. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines.* 2021.

37. Alkodaymi, Mohamad Salim. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2022.

38. Amin, Bnar J. Hama. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Annals of Medicine and Surgery.* 2022.

39. Liguori, Ilaria. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging.* 2018.

40. Ledberg, Anders. Exponential increase in mortality with age is a generic property of a simple model system of damage accumulation and death. *Plos One.* 2020.

41. Mortality by Age Wikipedia. *https://en.wikipedia.org/wiki/File:Mortality_by_age.png.* [Çevrimiçi]

42. Montecino-Rodriguez, Encarnacion. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *Journal of Clinical Investigation.* 2013.

43. Cunha, Lucas Leite. Remodeling of the Immune Response With Aging: Immunosenescence and Its Potential Impact on COVID-19 Immune Response. *Frontiers in Immunology.* 2020.

44. Li, Qing. Immune response in COVID-19: what is next? *Nature.* 2022.

45. Bajaj, Varnica. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Frontiers in Physiology.* 2021.

46. Montaner, Luis J. Characterization of lung inflammation and its impact on macrophage function in aging. *Journal of Leukocyte Biology.* 2021.

47. Borgne, Pierrick Le. The Impact of Age on In-Hospital Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients: A Retrospective and Multicenter Study. *Diagnostics.* 2022.

48. Hobbs, L.V. Risk factors for mortality and progression to severe COVID-19 disease in the Southeast region in the United States: A report from the SEUS Study Group. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2021.

49. Booth, Adam. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 2021.

50. Alwafi, Hassan. Predictors of Length of Hospital Stay, Mortality, and Outcomes Among Hospitalised COVID-19 Patients in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Journal of Multidisciplinary Healthcare.* 2021.

51. Sousa, Vanessada Costa. Factors associated with mortality, length of hospital stay and diagnosis of COVID-19: Data from a field hospital. *Elsevier Journal of Infection and Public Health.* 2022.

52. Chippa, Venu. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. *StatPearls.*

53. Asadi-Pooya, Ali Akbar. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. *Iranian Journal of Medical Sciences.* 2021.

54. Fernández-de-las-Peñas, César. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. *Elsevier Public Health Emergency Collection.* 2021.

55. Bartleson, Juliet M. SARS-CoV-2, COVID-19 and the Ageing Immune System. *Nature Aging.* 2021.