TC. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Osman EKİNCİ

COVİD -19 TANISIYLA YOĞUM BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARIN YOĞUN BAKIMA KABULÜNÜN İLK 24 SAATİNDE BAKILAN CRP/ALBUMİN VE TROMBOSİT/LENFOSİT ORANLARININ MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDE ÖNEMİ VE APACHE II İLE KORELASYONU

Dr. Ümit TURDA

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2022

TC. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVİD -19 TANISIYLA YOĞUM BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARIN YOĞUN BAKIMA KABULÜNÜN İLK 24 SAATİNDE BAKILAN CRP/ALBUMİN VE TROMBOSİT/LENFOSİT ORANLARININ MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDE ÖNEMİ VE APACHE II İLE KORELASYONU

Dr. Ümit TURDA

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi. Özlem DELİGÖZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLO LİSTESİ ..... **v**

GRAFİK LİSTESİ ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **ix**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. İNSAN KORONAVİRÜSLERİ 3

2.2. SARS-COV-2'YE KARŞI KONAK SAVUNMASI 6

2.3. KLİNİK PREZANTASYON 7

2.4. Değerlendirme ve Tanı 9

2.5. LABORATUVAR BULGULARI 9

2.5.1. Albumin 9

2.5.2. CRP 10

2.5.3. Beyaz kan hücresi (WBC) 10

2.5.4. Trombosit ve Lenfosit 11

2.6. GÖRÜNTÜLEME 11

2.7. PROGNOZ 12

2.8. HASTALIK SEYRİNİN KLİNİK PREDİKTÖRLERİ 12

2.8.1. Demografik özellikler 12

2.8.2. Komorbiditeler 12

2.8.3. Şiddetli hastalığın radyografik özellikleri 13

2.8.4. Koagülasyon Bozuklukları 15

2.9. SKORLAMA SİSTEMLERİ 16

2.9.1. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: APACHE) 16

2.9.2. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score: SOFA) 16

3. GEREÇ VE YÖNTEM 17

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 18

4. BULGULAR.....19

5. TARTIŞMA.....27

6. SONUÇ 31

KAYNAKLAR 32

ÖZGEÇMİŞ ..... Error! Bookmark not defined.

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık eğitim ve öğrenim süresince bilgi ve becerilerimi geliştirmemde bana yardımcı olan, ilgi ve sabrını bizden esirgemeyen, her türlü sorunumuzla yakından ilgilenen, eğitim ve idari sorumlumuz Prof. Dr. Osman EKİNCİ'ye ve kıymetli hocamız Doç. Dr. Asu ÖZGÜLTEKİN'e,

Tezimin her aşamasında yardımcı olan , gösterdiği yoğun çaba, verdiği büyük emek ve harcadığı değerli vaktiyle beni destekleyen danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Özlem DELİGÖZ'e

Asistanlığım boyunca gerek mesleki davranışı ile gerekse insanlığı ile örnek aldığım Uzm. Dr. Cevriye Reyhan ÇETİNER AKÇA'ya

Asistanlığım boyunca eğitimime katkısı bulunan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan başasistan ve değerli uzmanlarıma,

Hayatımın her aşamasında desteklerini hiç esirgemeyen annem, babam, kardeşlerime,

Hayatımda oldukları için kendimi şanslı hissetiğim arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan son derece mutlu olduğum, tezimin tüm aşamalarında benden yardımlarını esirgemeyen kıymetli asistan doktor arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, yoğun bakım sekreterimize, hemşirelerimize,

En içten saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ümit TURDA

KISALTMALAR

APACHE II : Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi

ARDS : Akut respiratuvar distres sendromu

CAR : CRP albümin oranı

CRP : C- reaktif protein

FİO2 : Fraksiyone oksijen

GKS : Glaskow koma skalası

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

PH : Hidrojen gücü

SOFA : Sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi

TLO : Trombosit/lenfosit oranı

ACE2 : anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

tip 2 transmembran serin proteaz (TMPRSS2)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnsan koronavirüslerinin kökenlerinin ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması 5

Tablo 2. Gruplara göre demografik özellikler 19

Tablo 3. Komorbiditelere göre hassta sonuçlarının karşılaştırılması 21

Tablo 4. Gruplara göre metabolik değerlerin ve skorların karşılaştırılması 22

Tablo 5. Mortalite tahmini lojistik regresyon analizi 24

Tablo 6. Mortalite tanısı için eğri altındaki alanlar 25

Tablo 7. APACHE 2 ve SOFA skoru için optimum değerler 25

Tablo 8. Kaplan Meier yaşam analizi 26

Tablo 9. APACHE 2 Skoru ve oranlar arasındaki korelasyonlar.....26

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Gruplara göre yaş dağılımı.....19

Grafik 2. Gruplara göre albümin dağılımı 22

Grafik 3. Gruplara göre trombosit lenfosit oranı dağılımı.....23

Grafik 4. Gruplara göre APACHE 2 skorlarının dağılımı.....23

Grafik 5. Gruplara göre SOFA skorlarının dağılımı 23

Grafik 6. Eğri altındaki alanlar.....24

ÖZET

COVİD-19 TANISIYLA YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARIN YOĞUN BAKIMA KABULÜNÜN İLK 24 SAATİNDE BAKILAN CRP/ALBUMİN VE TROMBOSİT / LENFOSİT ORANLARININ MORTALİTEYİ ÖNGÖRMEDEKİ ÖNEMİ VE APACHE II İLE KORELASYONU

GİRİŞ VE AMAÇ: COVID-19 hastalarının hastaneye kabulü sırasında COVID-19 enfeksiyonunun prognozunu tahmin etmek önemlidir. Bu çalışma COVİD-19 tanısıyla yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların ilk 24 saatinde alınan CRP/albümin ve trombosit/lenfosit oranlarının mortaliteyi öngörmedeki öneminin ve APACHE II ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlamıştır.

YÖNTEM: Bu çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitesine 11.03.2020 ve 01.01.2021 tarihleri arasında Covid-19 tanısıyla yatırılan 83 hastada retrospektif olarak planlanmıştır. Hastaların demografik özellikleri kaydedilmiştir. Hastalar taburcu olan(grup I) ve exitus olan(grup II) grup olarak ikiye ayrılmıştır. Yoğun Bakıma yatışlarının ilk 24 saatindeki CRP/Albümin oranı, trombosit/lenfosit oranı, APACHE2 ve SOFA skoru hesaplanmıştır. Hesaplanan CRP/Albümin ve trombosit/lenfosit oranlarının mortalite ile ilişkisi ve bu oranların APACHE 2 ile korelasyonu değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 83 hastanın genel yaş ortalaması 68,42±13,78'dir. Yaşa göre mortalite oranları arasında anlamlı fark olduğu($p<0.05$) bulunmuştur. Ek hastalık durumuna göre mortalite oranları arasında bir farklılık olmadığı($p>0.05$), invaziv mekanik ventilasyon desteği bulunan hastalarda mortalitenin yüksek olduğu ($p<0.05$) bulunmuştur. Mortal hastaların yatış anı albümin ve GKS değerlerinin istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu($p<0.05$), SOFA, APACHE II skorları ve trombosit lenfosit oranın ise önemli düzeyde yüksek ($p<0.05$) olduğu bulunmuştur. COVID-19 hastalarında yapılan ROC analizinde APACHE II ve SOFA skoru için eğri altındaki alanların önemli olduğu ve mortalite tahmininde kullanılabileceği bulunmuştur. APACHE II skoru ile CRP/albümin oranı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon olduğu bulunmuştur.

SONUÇ: CRP/albümin oranının APACHE II ile zayıf korele bir şekilde mortaliteyi öngörebildiği; geliş anı SOFA ve APACHE II skorlarının mortaliteyi öngörmede daha etkin olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, mortalite, APACHE II, SOFA, CRP/albümin oranı, trombosit/lenfosit oranı

ABSTRACT

THE IMPORTANCE OF CRP/ALBUMIN AND THROMBOCYTE / LYMPHOCYTE RATIOS TAKEN IN THE FIRST 24 HOURS OF THE ICU ADMISSION IN PREDICTING MORTALITY AND THEIR CORRELATION WITH APACHE II IN ICU PATIENTS DIAGNOSED WITH COVID-19

INTRODUCTION AND PURPOSE: It is important to predict the prognosis of COVID-19 infection during hospital admission of COVID-19 patients. The current study aimed to evaluate the importance of CRP/albumin and thrombocyte/lymphocyte ratios taken in the first 24 hours of patients hospitalized in the Intensive Care Unit in predicting mortality and their correlation with APACHE II in ICU patients diagnosed with COVID-19.

METHOD: The study was planned retrospectively in 83 patients who were hospitalized with the diagnosis of Covid-19 between 11.03.2020 and 01.01.2021 in the Intensive Care Unit of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital. The demographic characteristics of the patients were recorded. The patients were divided into two groups as those discharged (Group I) and those who died (Group II). The CRP/Albumin ratios, Thrombocyte/Lymphocyte Ratios, APACHE2 and SOFA scores in the first 24 hours of their admission to the Intensive Care Unit were calculated. The relationship between the calculated CRP/Albumin and Thrombocyte/Lymphocyte Ratios with mortality and the correlation of these ratios with APACHE II scores were evaluated.

RESULTS: The mean age of the 83 patients who were included in the study was found to be 68.42±13.78. Significant differences ($p<0.05$) were detected between the mortality rates according to age. No significant differences were detected between mortality rates according to additional disease status ($p>0.05$), and mortality was high in patients with invasive mechanical ventilation support ($p<0.05$). The albumin and GCS values of the patients who died at the time of hospitalization were low at statistically significant levels ($p<0.05$), and the SOFA, APACHE II scores and Thrombocyte-Lymphocyte Ratio were significantly higher ($p<0.05$). In the ROC Analysis in COVID-19 patients, it was found that the areas under the curve for the APACHE II and SOFA scores were important and could be used in the prediction of

mortality. A weak positive correlation was detected between the APACHE II score and the CRP/albumin ratio.

CONCLUSION: CRP/albumin ratio could predict mortality with APACHE II in a poorly choreographed way. It was concluded that arrival SOFA and APACHE II scores were more effective in predicting mortality.

Keywords: COVID-19, mortality, APACHE II, SOFA, CRP/Albumin Ratio, Thrombocyte/Lymphocyte Ratio

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Coronavirüs hastalığına neden olan yeni şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) (COVID-19) bugüne kadar benzeri görülmemiş büyüklükte küresel bir pandemiye yol açmıştır. COVID-19 semptomları kişiden kişiye değişebilmektedir. Asemptomatikten hafif enfeksiyonlara ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul gerektiren ciddi, hayatı tehdit eden durumlara kadar değişen klinik bir hastalık tablosuna yol açabilmektedir. COVID-19'un şiddeti yaş(18), cinsiyet ve mevcut komorbiditelerin(19) varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Ancak hastaların hastaneye kabulü sırasında COVID-19 enfeksiyonunun ileriye yönelik seyrini tahmin etmek zordur (1-3).

Hastanede yatan COVID-19 hastalarına hastalığın şiddetine göre çeşitli tedaviler uygulanmaktadır(4-6). Klinik karar vermeyi ve uygun bakımın kolaylaştırılmasını desteklemek için COVID-19'a yönelik çeşitli spesifik risk skorları tasarlanmıştır. Bunlar hastaların demografik özelliklerini, fizyolojik parametrelerini (12), biyokimyasal parametrelerini (13,20,21) ve radyolojik özelliklerinin (14,15) çeşitli kombinasyonlarını kullanır. Ancak bu risk skorlarını hesaplamak ve değerlendirmek zaman alıcı olabilir. Hekim tarafından hastanın ileri tetkikler kullanılarak kapsamlı değerlendirmesi gerekir.

COVID-19 tanılı kritik hastalardaki mortalite oranları %11-61 arasındadır. (17). APACHE II (akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi) ve SOFA (sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi) skorları, COVİD-19 pandemisinden önce hastaları değerlendirmek için uzun zamandır kullanılan skorlama sistemleridir. APACHE II skoru hastanın prognozunu ve mortalitesini değerlendirmek için kullanılan bir skorlama sistemidir (22). SOFA skoru yoğun bakım ünitesindeki organ disfonksiyonu, morbidite ve mortaliteyi değerlendirir (23). COVİD-19 hastalarında da mortalite tahmini yapabilmek için bilinen bu skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte, birkaç çalışamada gösterilmesine rağmen (24,25) henüz COVİD-19 için spesifik bir skorlama sistemi bulunmamaktadır. Güvenilir ve doğru bir skor tasarlamak için COVID19'un çeşitli yönleri hakkında birçok çalışmaya ihtiyacımız vardır.

Biz de bu çalışmada yoğun bakım kliniğinde Covid-19 tanısıyla yatırılan hastalarda yoğun bakıma yatışının ilk 24 saatinde bakılan CRP/Albumin ve trombosit/lenfosit oranlarının mortaliteyi öngörme üzerine olan önemini ve APACHE II ile olan korelasyonu değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Koronavirüsler insan , kedi, köpek, domuz gibi memelilerde ve kuşlarda bulunan büyük, , tek sarmallı , zarflı RNA virüsleridir. Bu virüsler solunumsal, nörolojik ,kardiyovasküler ve gastrointestinal hastalıklara sebep olabilir. Koronavirüsler bağışıklığı yeterli olan kişilerde en sık soğuk algınlığı semptomlarına neden olur. SARS-CoV-2, küresel salgına yol açan üçüncü koronavirüstür (27). Şiddetli hastalığa neden olan birinci koronavirüs, Çin'in Foshan şehrinde ortaya çıktığı sanılan ve 2002-2003 SARS-CoV salgınına sebep olan şiddetli akut solunum sendromu (SARS) idi (28). İkincisi, Arap yarımadasında 2012 yılında ortaya çıkan Orta Doğu solunum sendromudur (MERS) (29).

SARS-CoV-2, 60 - 140 nm değerleri arasında bir çapa ve 9 -12 nm arasında değişen sivri uçlara sahiptir(30). Koronavirüsler , Varyasyon ve Genetik rekombinasyon yollarıyla yeni konakçılara uyum sağlayabilir .Konağı enfekte edebilir. Yarasaların SARS-CoV-2 için doğal bir rezervuar olduğu tahmin edilmektedir, fakat insanlara pangolin gibi bir ara konak aracılığıyla bulaştığı öne sürülmüştür (31,32).

2.1. İNSAN KORONAVİRÜSLERİ

İsmini yüzeyindeki sivri çıkıntılarla birlikte taç şekline benzemesiyle alan koronavirüsler tek sarmallı, bölümlenmemiş, zarflı, pozitif RNA virüsleridir. Önemli yapısal proteinleri spike (S), zarf (E), zar (M) ve nükleokapsiddir (N). DNA virüsleriyle karşılaştırıldığında rekombinasyon eğilimine ve yüksek mutasyon oranlarına sahiptir.Bu da koronavirüslerin yeni konakçılara ve farklı ekolojik koşullara adaptasyonuna olanak tanır . Koronavirüslerin dört ana alt grubu vardır: alfa, beta, delta ve gama . Sadece alfa ve betanın insanları enfekte ettiği bilinmektedir. İnsanda zoonotik kökenli yedi koronavirüs tespit edilmiştir. Tespit edilen bu koronavirüslerden 4 tanesi - 229E, OC43, NL63 ve HKU1- soğuk algınlığı semptomlarına ve solunumla ilgili diğer semptomlara neden olabilir. Diğer iki türü; SARS ve MERS koronavirüsleri ise insanlarda ölümcül seyreder. Son olarak SARS-CoV-2 COVID-19 salgınından sorumludur (33).

SARS-CoV kitlesel halk sağlığını etkileyen ilk insan koronavirüsüdür . Neden olduğu SARS ile Asya ülkelerinde büyük ekonomik etkilere sebep olmuştur. Çin'in güneyinde kasım 2002'de ortaya çıkarak birçok ülkeye yayılmıştır. 8096 kişiye bulaşıp 774 ölüme sebep olmuştur (34). Enfekte olan kişilere ve temaslılara karantina uygulanmıştır . Bazı yerlerde toplum düzeyinde karantina ile salgın kontrol altına alınmıştır . SARS 2003 yılının Temmuz ayında alınan önlemler sayesinde ortadan kaybolmuştur (35).

Tablo 1. İnsan koronavirüslerinin kökenlerinin ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

İnsan koronavirüsü	Tanımlanma yılı	Doğal konağı	İnkübasyon süresi (gün)	Klinik semptomlar
229E (alpha)	1966	Yarasalar devegiller	2-5	Soğuk algınlığı -% 10-20 oranında baş ağrısı, hapşırma, halsizlik ve boğaz ağrısı, ateş ve öksürük
OC43 (beta)	1967	Kemirgenler büyükbaş hayvanlar	2-5	Soğuk algınlığı
NL63 (alpha)	2004	Yarasalar	2-4	Orta derecede üst solunum yolu enfeksiyonu, şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonu, krup ve bronşiolit
HKU1 (beta)	2005	Kemirgenler	2-4	Soğuk algınlığı pnömoni ve bronşiyolite ilerleyebilir
SARS (beta)	2003	Yarasalar		
misk kedileri	2-11	Ateş, miyalji, baş ağrısı, halsizlik, kuru öksürük, nefes darlığı, ishal, solunum sıkıntısı		
MERS (beta)	2012	Yarasalar/ develer	2-13	Ateş, öksürük, titreme, boğaz ağrısı, miyalji, artralji, nefes darlığı, pnömoni, ishal ve kusma, akut böbrek yetmezliği
SARS-CoV-2 (beta)	2019	Yarasalar pangolinler	3-6	Ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, kas ağrısı, baş ağrısı, koku ve tat kaybı, ishal

On yıl sonra, bir diğer koronavirüs olan MERS-CoV Suudi Arabistan'da ortaya çıktı .Virüsün neden olduğu MERS , Arap yarımadasında ve Orta Doğu'da yaşayan ve ya bu bölgelerden yeni dönen kişilerle sınırlı kaldı. Fakat Kore'de süperbulaştırıcı bir yolcunun insanları enfekte etmesi nedeniyle 2015 yılının sonlarında büyük bir salgın

ortaya çıktı. MERS yüksek bir mortaliteye sahip olmakla birlikte (% 34,857 ölüm) Ocak 2020 itibariyle, doğrulanan toplam vaka sayısının % 85'i Suudi Arabistan ile sınırlıydı.

SARS-CoV-2 , türler arası yayılan en yeni koronavirüstür . SARS-CoV ve MERS-CoV ile kıyaslandığında daha sinsi bir virüs olduğu söylenebilir.Bu virüs sebep olduğu hastalığın herhangi bir semptomunu göstermeyen fakat bulaştırıcı olan kişiler tarafından yayılabilir. Bazı durumlarda enfekte hastalar presemptomatiktir ve maruziyetten kısa bir süre sonra semptomlar görülür. Bununla birlikte enfekte olan bilinmeyen sayıda insanda hiçbir semptom geliştirmez ve virüsü yayan kişi asemptomatik olabilir (36,37).

2.2. SARS-COV-2'YE KARŞI KONAK SAVUNMASI

SARS-CoV-2, enfeksiyonun başlarında viral yapısal spike (S) proteiniyle anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanarak pnömositleri , nazal ve bronşiyal epitel hücrelerini hedef alır (38). Konak hücredeki tip 2 transmembran serin proteaz (TMPRSS2), ACE2'yi parçalayarak ve SARS-CoV-2 S proteinini aktive ederek viral alımın desteklenmesine neden olur. ACE2 ve TMPRSS2, özellikle alveolar epitelyal tip II hücrelerde eksprese edilir (39,40). ACE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin ACE-2 reseptörlerinin yukarı regülasyonu ile SARS-CoV-2 enfeksiyonunun duyarlılığını arttırdığı varsayılmıştır. Fakat yapılan çalışmalarda bu ilaçlar ile enfeksiyon riski veya COVID-19'un sebep olduğu hastane mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Örneğin, Danimarka'da COVID-19 tanılı 4480 hasta ile yapılan bir çalışmada, daha önce ACE inhibitörleri veya anjiyotesin reseptör blokerleri kullanan hastalardaki mortalite oranının kullanmayanlardan farklı olmadığı bulunmuştur(41).

SARS-CoV-2, T lenfosit hücrelerini enfekte ederek COVID-19 tanılı hastalarda derin lenfopeniye sebep olabilir. Aynı zamanda , hem hümoral hem de hücresel immün yanıttan oluşan viral inflamatuar yanıt, lenfosit apoptozisini artırır ve lenfopoezi bozar .

Enfeksiyon ilerledikçe viral replikasyon hızlanarak epitelyal-endotelyal bariyer bütünlüğünü bozar .Ayrıca, pulmoner kapiller endotel hücrelerini enfekte edip

monosit ve nötrofil akışını tetikler ve inflamatuar yanıtı artırır. Otopsi çalışmalarında endotele ek olarak mononükleer hücreler ve makrofajlar ile alveolar duvarın yaygın olarak kalınlaştığı bulunmuştur (42). İnterstisyel mononükleer inflamatuar infiltratlar ile ödem oluşur . Bu durum bilgisayarlı tomografik görüntüleme ile incelendiğinde buzlu cam opasiteleri olarak izlenir. Alveolar boşlukları dolduran pulmoner ödem, erken dönem akut respiratuar distres sendromu ile uyumluluk göstermektedir (43) İşlevsiz alveolar-kılcal oksijen iletimi , bozulmuş oksijen difüzyon kapasitesi ve endotel bariyeri COVID-19'un karakteristik özellikleridir. Ağır seyreden COVID-19 hastalarında koagülasyonun aktivasyonu ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketimi meydana gelir (44,45). Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19 nedeniyle ölen 183 kişinin %71'inde yaygın intravasküler pıhtılaşma kriterlerini karşıladığı bulunmuştur. Pulmoner endotel hücreleri ile enfekte akciğer dokuları, mikrotrombüs oluşumuna sebep olabilir . Bu durum ağır seyreden hastalarda derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi komplikasyonlara sebep olabilir (46,47). Enfeksiyona karşı anormal konak cevabının neden olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanan viral sepsis gelişimi, hastada çoklu organ yetmezliği gelişme riskine daha fazla sebep olabilmektedir.

2.3. KLİNİK PREZANTASYON

SARS-CoV 2 için ortalama kuluçka süresi (maruziyetten semptom başlangıcına kadar geçen süre) yaklaşık 5 (2-7) gündür (48). Semptom geliştiren bireylerin yaklaşık %97,5'i bunu enfeksiyondan sonraki 11,5 gün içinde yapmaktadır (49). Semptomların başlangıcından hastaneye kabule kadar geçen medyan (çeyrekler arası aralık) aralık 7 (3-9) gündür (50). Hastanede yatan hastaların medyan yaşı 47 ile 73 arasında değişir ve çoğu kohortta erkek baskınlığı vardır yaklaşık % 60'tır (51). COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların %74 ile %86'sı en az 50 yaşındadır (52). COVID-19'un çeşitli klinik belirtileri vardır. Çin'de COVID-19'lu 672 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %81'inde hafif belirtiler, %14'ünde şiddetli belirtiler ve %5'inde kritik belirtiler (solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu ile tanımlanmıştır) görülmüştür (53). Birleşik Krallık'ta COVID-19 ile hastaneye yatırılan 133 kişi üzerinde yapılan bir araştırma, %17,1'inin yüksek bağımlılığa veya yoğun bakım ünitelerine (YBÜ'ler) kabul edildiğini bildirmektedir

(52). Enfekte olan hastaların yaklaşık %25'inin komorbiditeleri bulunmasına rağmen, hastanede yatan hastaların %60 ile 90'ında komorbiditeler mevcuttur (54). Hastanede yatan hastalarda en yaygın komorbiditeler arasında hipertansiyon (hastaların %48-57'sinde bulunur), kardiyovasküler hastalık (%21-28), diyabet (%17-34), kronik akciğer hastalığı (%4-10), kronik böbrek hastalığı (%3-13), malignite (%6-8) ve kronik karaciğer hastalığı (<%5) bulunmaktadır (54). Hastanede yatan hastalarda en sık görülen semptomlar ateş (hastaların %90'ına kadar), kuru öksürük (%60-86), nefes darlığı (%53-80), yorgunluk (%38), bulantı/kusma veya ishal, (%15-%39) ve miyaljidir (%15-%44) (55). Hastalar ayrıca izole gastrointestinal semptomlar gibi klasik olmayan semptomlarla da başvurabilirler. Olfaktör ve/veya tat alma bozuklukları hastaların %64 ile %80'inde bildirilmiştir (56,57). Anosmi veya aguzi, hastaların yaklaşık %3'ünde tek başvuru semptomu olabilir (58).

COVID-19'un komplikasyonları arasında akciğer, karaciğer, kalp, beyin , böbrek ve pıhtılaşma sisteminin işlev bozukluğu yer alır. COVID-19 kardiyomiyopati, ventriküler aritmiler , miyokardit ve hemodinamik kararsızlığa yol açabilir (59). Akut serebrovasküler hastalık ve ensefalit şiddetli hastalıkta (hastaların %8'ine kadar) gözlenir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarında %10 ile %25 oranında venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar meydana gelir. Yoğun bakım ünitesinde venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar COVID-19 hastalarının %31 ile %59'unda ortaya çıkabilir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarının yaklaşık %17 ile %35'i, çoğunlukla hipoksemik solunum yetmezliği sebebiyle yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmektedir. Yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 hastalarının %29 ile %91'i invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı mvcuttur (60). Solunum yetmezliğine ek olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu (%19), kanama ve pıhtılaşma bozukluğu (%10-25) , akut böbrek hasarı (%9) ve septik şok (%6) gelişebilir (61).

Laboratuvarda onaylanmış COVID-19'lu bireylerin yaklaşık %2 ile %5'i 18 yaşından küçüktür ve ortalama yaş 11'dir. COVID-19'lu çocuklar, ağırlıklı olarak üst solunum yolu ile sınırlı olan ve nadiren hastaneye yatış gerektiren daha hafif semptomlara sahiptir. Çocukların neden COVID-19'a daha az duyarlı oldukları belirsizdir. Potansiyel açıklamalar, çocukların daha az güçlü bağışıklık tepkilerine (yani sitokin fırtınasının olmaması), diğer viral maruziyetlere karşı kısmi bağışıklığa

ve SARS-CoV-2'ye daha düşük maruz kalma oranlarına sahip olduğunu içermektedir. Pediatrik vakaların çoğu hafif olsa da, COVID-19 nedeniyle hastaneye başvuran çocukların küçük bir yüzdesi (<%7) mekanik ventilasyon gerektiren ciddi hastalık geliştirir (62). Yakın zamanda Avrupa ve Kuzey Amerika'da SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocuklarda Kawasaki hastalığına benzer nadir bir multisistem inflamatuar sendrom tanımlanmıştır (63,64). Çocuklarda görülen bu multisistem inflamatuar sendrom yaygın değildir (<21 yaşındaki 100.000 kişiden 2'si) (65).

2.4. Değerlendirme ve Tanı

COVID-19 teşhisi için tipik olarak nazal sürüntü yoluyla polimeraz zincir reaksiyonu testi kullanılarak yapılır.Fakat nazal sürüntülerin SARS-CoV-2 PCR testinin yanlış negatif test sonucu oranları sebebiyle, COVİD-19 tanısı için klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları da kullanılmalıdır.

2.5. LABORATUVAR BULGULARI

Çoğunluğu Çin'den olan (ortalama, 52 yıl) %88'i hastanede yatan 2874 hastayı kapsayan 19 çalışmanın sistematik bir incelemesi, yüksek serum C-reaktif protein (artan) dahil olmak üzere COVID-19'da görülen tipik laboratuvar anormallikleri aralığını bildirmiştir. Hastaların %60'ında laktat dehidrojenaz (yaklaşık %50-60 oranında artar), alanin amino transferaz (yaklaşık %25 yükselmiş) ve aspartat amino transferaz (yaklaşık %33) artmıştır. Hastaların yaklaşık %75'inde düşük albümin seviyeleri vardır (24). En yaygın hematolojik anormallik, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların %83'üne kadarında bulunan lenfopenidir (mutlak lenfosit sayısı<1.0×109/L). Koagülopati, protrombin zamanlarında orta derecede uzama (hastaların >%5'inde uzar), hafif trombositopeni (hastaların yaklaşık %30'unda bulunur) ve yüksek D-dimer değerleri (hastaların %43-60'ında bulunur) yaygındır (71). Ancak bu laboratuvar özelliklerinin çoğu spesifik değildir ve pnömonide yaygındır. Daha ciddi laboratuvar anormallikleri, daha şiddetli enfeksiyonla ilişkilendirilmiştir (72). D-dimer ve daha az ölçüde lenfopeni en büyük prognostik ilişkilere sahip görünmektedir (72).

2.5.1. Albumin

İnsanlarda albümin, ölçülen serum proteininin %55-60'ını oluşturan en bol plazma proteinidir. Molekül ağırlığı 66~500 Da olan 585 amino asitlik tek bir polipeptit zincirinden oluşur. Zincir, karbonhidrat parçasının olmaması, triptofan ve metionin kalıntılarının azlığı ve lizin, arginin, glutamik asit ve aspartik asit gibi yüklü kalıntıların bolluğu ile karakterize edilir. Olgun dolaşan molekül bir dizi α şeklinde düzenlenmiştir. Kıvrılma, paralel olarak üç bitişik α-helisinin alt alanlarını oluşturur. Bir çift alt alan, alan oluşturmak için birbirine bakar. Bunlar, kutupsal dış duvarları ve hidrofobik bir merkezi çekirdeği olan silindirik yapılar olarak görülebilir (71).

2.5.2. CRP

COVID-19 hastalarında yüksek serum C-reaktif protein (CRP) seviyeleri gözlemlenmiştir ve triyaj, teşhis ve prognoz tahminine yardımcı olmak için kullanılmıştır. CRP, hepatositler tarafından üretilen ve akut enfeksiyon veya enflamasyonda yükselen spesifik olmayan bir akut faz proteinidir. Salgı, inflamatuar bir saldırıdan 4-10 saat sonra başlar ve 19 saat gibi kısa bir yarılanma ömrü ile 48 saat'te zirve yapar. En önemlisi, bir hastanın yaşamsal belirtileri etkilenmeden veya lökositler yükselmeden önce yükselebilir. Bu biyobelirtecin profili CRP'yi teşhis için klinik tıpta kullanışlı ve rutin olarak kullanılabilir hale getirmiştir (72).

2.5.3. Beyaz kan hücresi (WBC)

COVID-19 hastalarındaki WBC repertuarının, hastalık şiddetini tahmin etmede bir miktar faydası olabilir. Birden fazla çalışmadan elde edilen kanıtlar, hafif COVID-19'lu hastalarla karşılaştırıldığında, şiddetli hastalığı olan hastaların daha düşük granülosit sayılarına sahip olduğunu göstermektedir (114,115). Diğer kanıtlar ayrıca COVID-19'un ciddiyetini, kan lenfosit yüzdesinin şiddet ve prognoz ile ters orantılı olduğu lenfopeni derecesi ile ilişkilendirir (116,117). Bir meta-analizde şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalarda toplam lenfositlerde, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinde, B hücrelerinde ve NK hücrelerinde orta veya hafif vakalara ve T hücre alt kümelerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olduğu tanımlanmıştır (118). Diğer raporlar ayrıca, bu hücre popülasyonları arasında azalan CD4+ ve CD8+ T hücre sayılarının ve azalan fonksiyonel çeşitliliğin daha kötü sonuçlarla korele olduğunu göstermiştir (119). Öte yandan, artan sayıda bazofil ve nötrofil düzeyi

hastalık şiddetini tahmin ediyor gibi görünmektedir. 81 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek nötrofil/lenfosit oranı (>9.8) olanlarda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) insidansı ve hem mekanik olmayan hem de mekanik ventilasyon oranları daha yüksek bulunmuştur (115). Periferik kan eozinofil sayısı normal aralığın altında olan COVID-19 hastalarının, normal eozinofil sayısı olan hastalara göre göğüs BT lezyonları, solunum komplikasyonları ve hastanede daha uzun süre kalma olasılığının daha yüksek olduğu öne sürülse de, steroid kullanımı bu ilişkiyi karıştırabilmektedir (119).

2.5.4. Trombosit ve Lenfosit

Covid-19 tanılı hastalarda laboratuvar anormallikleri ve tromboembolik komplikasyonlar izlenebilmektedir. Lenfopeni majör laboratuvar bulgusu olup %67-%90 oranında ortaya çıkmaktadır . Şu ana kadar yapılan birçok çalışma ile prognostik öneminin olduğu gösterilmiştir. Lökositoz ve nötrofili de negatif prognostik gösterge olarak kabul edilmiştir. Ancak lenfopeniye oranla daha az görülmektedir. Trombositopeni ise %5-%36 oranında görülmektedir. Trombositopeninin de kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (103-105).

2.6. GÖRÜNTÜLEME

COVID-19 için karakteristik toraks bilgisayarlı tomografik görüntüleme anormallikleri yaygın, periferik buzlu cam opasiteleridir (73). Buzlu cam opasitelerinde sınırları belirsiz, hava bronkogramları, düz veya düzensiz interlobüler veya septal kalınlaşma ve bitişik plevranın kalınlaşması vardır (73). Hastalığın erken döneminde, bireylerin yaklaşık %15'inde akciğer bilgisayarlı tomografik görüntüleme bulguları ve bireylerin yaklaşık %40'ında akciğer grafisi bulguları normal olabilir. Anormalliklerin hızlı gelişimi, semptomların başlamasından sonraki ilk 2 hafta içinde ortaya çıkabilir ve kademeli olarak sonrasında azalır. Göğüs bilgisayarlı tomografik görüntüleme bulguları spesifik değildir. Bu nedenle COVID-19 için toraks bilgisayarlı tomografik görüntülemenin tanısal değeri sınırlıdır. Polimeraz zincir reaksiyonu testi ile doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye kabul edilen bazı hastalarda bilgisayarlı tomografik görüntüleme bulguları normalken, diğer hastalarda COVID-19

ile uyumlu anormal göğüs bilgisayarlı tomografik görüntüleme bulguları SARS-CoV-2 RNA'sının saptanmasından günler önce ortaya çıkmaktadır (74,75).

2.7. PROGNOZ

COVID-19'dan kaynaklanan genel hastane mortalitesi yaklaşık %15 ile %20'dir. Fakat yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gereken hastalarda mortalite %40'a kadar çıkmaktadır. Bununla birlikte ölüm oranları, testlerin ve vaka tanımlamasının eksiksizliğindeki farklılıklar, hastaneye yatış için değişken eşikleri ve sonuçlardaki farklılıkları yansıtacak şekilde, kohortlar arasında farklılık gösterir. Hastane mortalitesi, 40 yaşından küçük hastalarda %5'ten az, 70 ile 79 yaş arası hastalarda %35 ve 80 ile 89 yaş arası hastalarda %60'tan fazladır. Pandemi sırasında ölen tüm insanlar COVID-19 için test edilmediğinden, COVID-19'dan gerçek ölüm sayısı bildirilen rakamlardan daha yüksektir. COVID-19'un uzun vadeli sonuçları şu anda bilinmemekle birlikte, ciddi hastalığı olan hastaların önemli sekellerden muzdarip olması muhtemeldir. Sepsisten sağkalım, en az 2 yıl boyunca artan risk ölüm oranı, yeni fiziksel sakatlık, yeni bilişsel bozukluk ve tekrarlayan enfeksiyona karşı artan hassasiyet ve daha fazla sağlık bozulması ile ilişkilidir. Şiddetli COVID-19'dan kurtulanlarda da benzer sekellerin görülmesi muhtemeldir (76).

2.8. HASTALIK SEYRİNİN KLİNİK PREDİKTÖRLERİ

2.8.1. Demografik özellikler

Literatürde bildirilen belirli demografik faktörler COVID-19'un klinik seyri ilişkili bulunmuştur. Yaş ve cinsiyetin şiddetli hastalık gelişme ile ilişkili olduğu görülmektedir (77). Amerika Birleşik Devletleri'nde COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların %62'si 55 yaşından büyüktür ve tersine hastanede yatan hastaların %1'inden azı 19 yaşında veya daha gençtir (78). İtalya'da COVID-19 ile kritik olarak hasta olan 1591 hastanın retrospektif kohort çalışmasında medyan yaş 63 olarak bulunmuştur. Veriler ayrıca erkek cinsiyetin bağımsız olarak COVID-19 şiddeti ile ilişkili bir değişken olduğunu göstermektedir (79,80). İleri yaş ve erkek cinsiyet önemli risk faktörleridir.

2.8.2. Komorbiditeler

Kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalıkları (özellikle KOAH), diyabetes mellitus, hipertansiyon, immünosupresyon, obezite ve orak hücre hastalığı gibi önceden var olan durumlar, hastaları olumsuz bir klinik gidişata ve artmış entübasyon ve ölüm riskine yatkın hale getirir (81). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), şiddetli hastalık için güncellenmiş bir risk faktörleri listesi yayınlamıştır (82). Obezitenin bir göstergesi olan Vücut Kitle İndeksi (BMI)>30, güçlü bir tahmin edici olarak kabul edilir. Meksika'da yapılan bir araştırma, obezite, ardından diyabet ve hipertansiyon gibi en az bir komorbid hastalığı olan 35.583 hasta (12.304 vaka ve 20 279 kontrol) arasında hem enfeksiyon kapma hem de ciddi hastalık geliştirme açısından önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir (83). CDC ayrıca şiddetli hastalık için risk faktörleri olarak orak hücreli anemi, orta-şiddetli astım ve hamileliği belirtmiştir. Diabetes mellitusta uzun süreli kan şekeri kontrolü için vekil bir belirteç olan yüksek glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) seviyeleri, inflamasyon, hiper pıhtılaşma ve yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (%27.7) (84).

Amerikan Kardiyoloji Koleji önceden mevcut rahatsızlıkları olan hastalarda vaka ölüm oranlarının önceden mevcut olmayanlara göre arttığını bildiren bir klinik bülten yayınlamıştır. Ölüm oranları, diyabet (%7.3), KOAH (%6.3), hipertansiyon (%6.0) ve kanser (%5.6) ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler hastalık (%10.5) için en yüksektir. Buna karşılık, önceden mevcut koşulları olmayan hastalarda ölüm oranı <%1'dir (83). Kanserin kötü COVID-19 prognozu ile ilişkili majör bir komorbidite olduğu düşünülmektedir. Çin'de ülke çapında yapılan bir analizde çeşitli kanser türlerine, özellikle hematolojik ve pulmoner malignitelere sahip hastaların kanser olmayan hastalara kıyasla ciddi COVID-19 komplikasyonları geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (85). Bu trend başka çalışmalar tarafından da bildirilmiştir (86). Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, ilerlemiş tümör evresi olan hastalarda daha kötü sonuçların meydana gelme riski daha fazladır (87). Bununla birlikte, kanser hastalarında COVID-19 mortalitesinin erkek cinsiyet, komorbiditeler ve ileri evre ile daha güçlü bir şekilde ilişkili olması mümkündür (88). Solid organ nakli yapılan kişilerde COVID-19 komplikasyonları açısından daha yüksek risk altında görünmektedir (89).

2.8.3. Şiddetli hastalığın radyografik özellikleri

Görüntüleme modaliteleri ciddi hastalığın gelişimiyle bağlantılı önemli bulguları ortaya çıkarmada klinik olarak faydalıdır. 7 Nisan 2020 itibariyle, 10 ülkeden multidisipliner bir göğüs hastalıkları uzmanı ve radyolog paneli, COVID-19 hastalarında göğüs röntgeni (CXR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımına ilişkin öneriler oluşturmuştur. Panel solunum fonksiyonu zayıf veya kötüleşen hastalarda veya hastalığın ilerlemesi için risk altında oldukları düşünülen hastalarda görüntülemenin endike olduğunu tavsiye etmiştir (92). Multidisipliner panel ek olarak CXR'nin hastalığın ilerlemesini tespit etmede yararlı olabilse de BT'nin hastalığın seyrinde erken dönemde daha duyarlı olduğunu vurgulamıştır. En yaygın BT bulguları, periferik alt akciğer alanlarında buzlu cam opasiteleri veya bilateral konsolidasyondur (93). Ancak hastalığın erken seyrinde veya hafif semptomları olanlarda akciğer görüntülemesi normal olabilir. Pulmoner fibroz varlığı, ileri yaş ve daha yüksek yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul oranı ile ilişkilidir (94). Küçük bir kohortla ilgili yakın tarihli bir raporda, COVID-19 ile ilişkili pnömonisi doğrulanmış ölen hastaların önemli bir kısmında konsolidasyon ve hava göğüs görüntülemede bronkogramlar ve hayatta kalanların azınlığında hava bronkogramları olsun veya olmasın konsolidasyon olduğu bildirilmiştir. Spesifik akciğer bölgelerinde atenüasyon ve konsolidasyon derecesi ile tanımlanan medyan BT skoru ölen hastalarda daha yüksek bulunmuştur (95).

Kritik hastalarda ayrıca traksiyon bronşektazisi (anormal akciğer parankiminde bronşiyal dilatasyonu olan bir bronşektazi alt tipi), anormalliklerin yaygın dağılımı ve lenf nodu tutulumu gibi spesifik BT bulguları da bildirilmiştir. Ek olarak, Amerikan Radyoloji Koleji tarafından tanımlanan normal mimarinin bozulmasına atıfta bulunan mimari bozulma tanımlanmıştır. Anormallikler arasında "bir noktadan yayılan spekülasyonlar ve parankim kenarının fokal retraksiyon odistorsiyonu" yer alır (96). Çin'in Wuhan kentindeki 81 hastadan oluşan retrospektif bir kohortta, plevral efüzyonlar ve lenfadenopati daha az görülen BT bulguları olarak bildirilmiştir (97). 627 şüpheli COVID-19 vakasının BT görüntülerini inceleyen bir çalışmada pulmoner arteri gösterebilecek genişlemiş bir pulmoner arter çapının 302 İtalyan hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, yeni bir CXR skorlama sistemi (Brixia 18 puanlık şiddet ölçeği), ileri yaş ve bağışıklığı baskılanmış durumla birlikte hastalarda hastane içi ölüm riskini öngörebileceği bildirilmiştir (98).

2.8.4. Koagülasyon Bozuklukları

SARS-CoV-2 hastalarında pıhtılaşma anormallikleri ve büyük damar inme olayları tanımlanmış olması tromboz belirteçlerinin daha genç hastalarda bile büyük prognostik öneme sahip olabileceğini düşündürmektedir (99). Yüksek D-dimer seviyeleri, yaygın trombin üretimi ve fibrinolizi düşündürür ve COVID-19'da kötü prognoz ile ilişkilidir; bu da klinisyenlerin artan D-dimer konsantrasyonlarının ventilasyon-perfüzyonda uyumsuzluğa yol açabilecek venöz tromboembolizmlerin bir göstergesi olduğunu varsaymalarına neden olmuştur (100). Bazı araştırmacılar hasta triyajı için D-dimer kan düzeylerinin kullanılmasını önermiştir (101). 343 COVID-19 hastasıyla yapılan bir çalışma, başvuru sırasında D-dimer düzeyleri 2,0 g/mL olan 67 hastanın 12'si düzeyi <2.0g/mL olan 267 hastanın ise 1'i ölmüştür. D-dimer yüksekliği olan hastalarda ölüm riski 51 kat daha yüksek bulunmuştur (102). Başka bir çalışmada, başvuru sırasındaki 1.0 g/mL D-dimer seviyeleri, daha yüksek hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Diğer hastalardaki değişiklikler pıhtılaşma belirteçlerinin (trombositopeni ve uzamış protrombin zamanı) COVID-19'da artan ölüm riski ile ilişkili olduğu göstermiştir (103). Ayrıca, hastanede yatış sırasında restore edilen trombosit sayılarının sağkalımı öngördüğü gösterilmiştir. Çalışmalar, şiddetli COVID-19'lu hastaların tüketim koagülopatisi yerine hiper pıhtılaşma geliştirdiğini ve bunun aşırı fibrin polimerizasyonu ve yüksek tromboz riski ile sonuçlandığını göstermektedir (104). Benzer şekilde, bir prokoagülan akut faz reaktanı olan yüksek Faktör VIII seviyeleri ve endojen bir antikoagülan olan düşük Protein C aktivitesi, bazı kritik hastalarda tanımlanmış olup, bu biyobelirteçlerin COVID-19 şiddetini tahmin etmede faydalı olabileceğini düşündürmektedir (105).

2.9. SKORLAMA SİSTEMLERİ

2.9.1. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: APACHE)

Prognostik skorlama sistemlerinden APACHE I, 1981 yılında geliştirilmiş olup; 1985 yılında APACHE II, 1991 yılında APACHE III19 ve 2006 yılında APACHE IV20 yayınlanarak kullanılmaya başlamıştır. APACHE II'de bazı fizyolojik değişkenler, eşik değerler ve puan aralıkları değiştirilmiş, Glasgow Koma Skoru (Glasgow Coma Score: GCS)'nun ağırlığı artırılmıştır. APACHE II'de değerlendirilen fizyolojik değişkenler arasında vücut ısısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, oksijenasyon, arteriyal PH, venöz HCO3, sodyum, potasyum, serum kreatin, hematokrit, lökosit ve GCS yer almaktadır18. APACHE II toplam skoru akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi olmak üzere üç alt başlığın toplamından oluşup; en yüksek değer 71'dir. Toplam puan 25 olduğunda %25 olan mortalite, 35 puan ve üzerinde %80'e yükselmektedir18. APACHE II'nin en önemli eksikliği hemodinamik destek tedavi ve mekanik ventilasyon için değerlendirme ölçütlerinin olmamasıdır (121,122).

2.9.2. Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score: SOFA)

İlk olarak 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin sepsiste organ yetersizliğini değerlendirmek amacıyla geliştirdiği SOFA, daha sonra sepsis olmayan hastalarda da kullanılmıştır. Solunum, adrenaljik ilaç infüzyonun da değerlendirildiği kardiyo-vasküler, bilirubin düzeyinin skorlandığı karaciğer, plateletlerin değerlendirildiği koagulasyon, GCS, kreatin ve idrar çıktısının değerlendirildiği böbrek olmak üzere toplam altı organ sistemi 1 ile 4 arasında puanlanarak, günlük olarak en kötü değer kaydedilir. Değerlendirme toplam ve delta puanı üzerinden yapılmaktadır. Toplam puan 24 ile 6 arasında değişip; puanın yükselmesi morbiditenin kötüleştiğine işaret etmektedir. Ayrıca her organ puanının ayrı değerlendirilmesi ile morbiditeye yönelik anlamlı sonuçlar elde edilmektedir. SOFA günlük olarak hesaplanmakta ancak hastanın tüm parametreleri her gün ölçülmemektedir. Bu durumda ölçülmeyen parametreler yerine bir önceki günün değeri kullanılmakta ya da bir önceki ve bir sonraki günün değerlerinin ortalaması alınmaktadır (123,124).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitesine 11.03.2020 ve 01.01.2021 tarihleri arasında Covid-19 tanısıyla (PCR pozitif) yatırılan ve tedavi edilen 83 hasta dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak,
- Covid-19 PCR testi pozitif olmak,
- Birincil değişkenleri etkileyecek herhangi bir malignite tanısı olmaması,
- İmmünsüpresif hastalığın bulunmaması,
- İmmünsüpresif tedavi almıyor olmak,
- Hemotolojik hastalığı olmamak,
- Kronik Karaciğer hastalığı olmamak.

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak,
- Covid-19 PCR testi negatif olmak,
- Birincil değişkenleri etkileyecek herhangi bir malignite tanısı olması,
- İmmunsüpresif hastalığın bulunması,
- İmmunsüpresif tedavi alıyor olmak
- Hematolojik hastalığın bulunması
- Kronik karaciğer hastalığı bulunması.

Bu çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. HNEAH -KAEK 2022/176-3860 sayılı yazı ile etik kurul onayı alınmıştır. Hastane sistemi üzerinden hastaların bilgileri alınmış ve çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, PCR pozitifliği, yoğun bakım yatış tarihi, yoğun bakım taburculuk şekli ve tarihi kaydedilmiştir. Sonrasında hastaların ybü ilk yatışınında rutin olarak alınan kan

tetkikleri değerlendirilip CRP/Albümin oranı, trombosit/lenfosit oranı hesaplanmıştır. Vucüt ısısı, kalp hızı, ortalama arter basıncı, $F\dot{I}O_2$, arteryel PH, solunum hızı, sodyum, potasyum, bilirubin, serum kreatinin, hematokrit, lökosit ve yoğun bakıma kabul edildiği andaki Glaskow koma skalası kaydedilmiştir. APACHE IIve SOFA skoru hesaplanmış ve hastalar yoğun bakım ünitesinden taburculuk şekline göre: Grup I taburcu olan grup, Grup II exitus (ex) olan grup olarak sınıflandırılmıştır.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 22 programı kullanılmıştır. Veriler sayı, yüzde, aritmetik ortalama, standart sapma, medyan, çeyrekler arası aralık olarak sunulmuştur. Normal dağılım testi olarak Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin analizinde parametrik testler, normal dağılım göstermeyen ve kategorik verilerin analizinde parametrik olmayan testler tercih edilmiştir. Analizlerde Mann Whitney U testi, t testi, Ki kare testi, Binary lojistik regresyon testi, Kaplan Meier yaşam analizi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

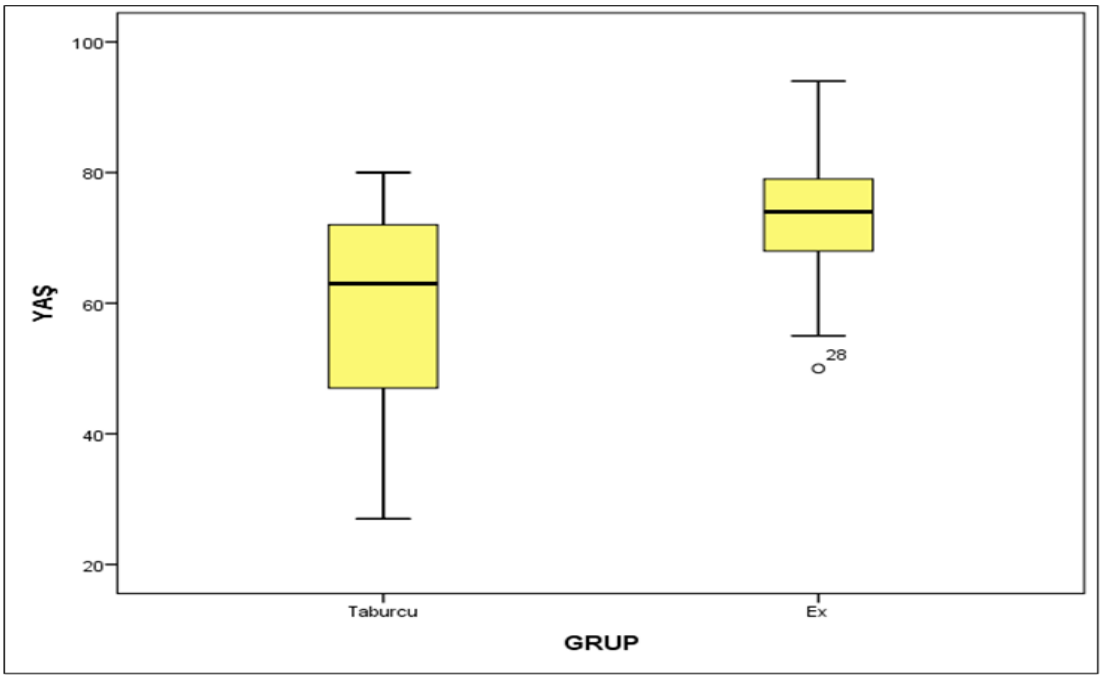
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 83 hastanın genel yaş ortalaması 68,42±13,78'dir (min:27-max:94). Hastaların grup özelliklerine göre sosyodemografik özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Gruplara göre yapılan karşılaştırmada yaş oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu (p<0.001) ve ilerleyen yaş ile mortalitenin arttığı bulunmuştur.

Tablo 2. Gruplara göre demografik özellikler

	Grup X±S.S. veya n(%)		
Özellik	**Taburcu(Grup I)**	**Ex(Grup II)**	**P**
Yaş	58,48 ±16,68	72,71±9,692	<0.001
Cinsiyet			
Kadın	6(24.0)	16(27.6)	0.945
Erkek	19(76.0)	42(72.4)	
PCR+ ile YBÜ yatışı arası arası süre (gün)	6,64±3,32	5,78±4,17	0.170
YBÜ yatış süresi (gün)	12,04±9,43	12,84±7,28	0.219
Toplam	25 (30.1)	58(69.9)	



Grafik 1. Gruplara göre yaş dağılımı

Hastalar komorbidite durumlarına göre karşılaştırılmıştır. Komorbiditeler açısından grup I ve grup II arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı bulunmuştur(Tablo 3).

Hastalar Yoğun bakım ünitesine kabulündeki invaziv Mekanik ventilasyon ihtiyacına göre karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında İnvaziv Mekanik ventilasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ve grup II' de bulunan hastalarda mortalite oranlarının($p < 0.31$) önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (tablo 3).

Tablo 3. Komorbiditelere göre hasta sonuçlarının karşılaştırılması

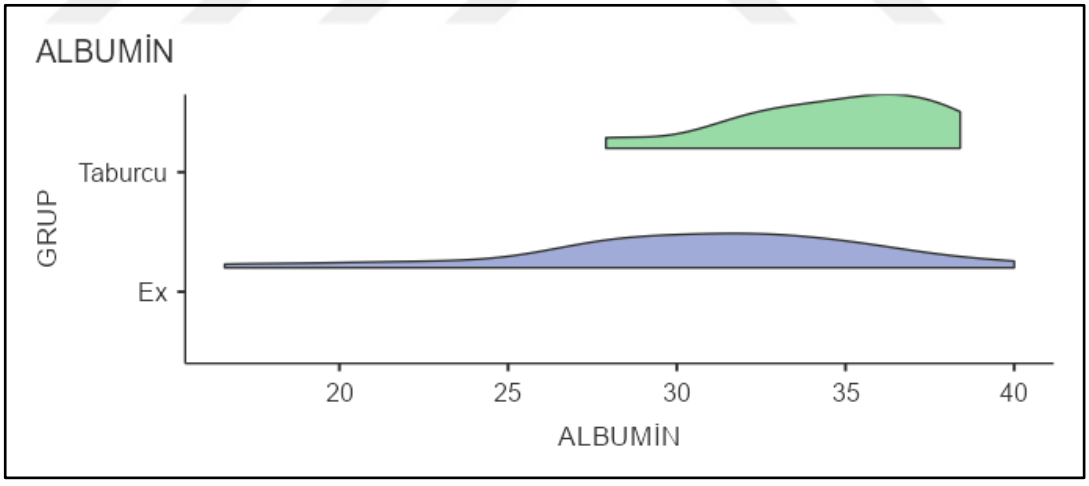
			GRUP		P
			Taburcu(Grup I)	Ex(Grup II)	
HT	Yok	n	11_a	27_a	1.000
		%	44,0	46,6	
	Var	n	14_a	31_a	
		%	56,0	53,4	
DM	Yok	n	18_a	33_a	0.293
		%	72,0	56,9%	
	Var	n	7_a	25_a	
		%	28,0	43,1	
Kardiyak hastalık	Yok	n	21_a	39_a	0.194
		%	84,0	67,2	
	Var	n	4_a	19_a	
		%	16,0	32,8	
Pulmoner hastalık	Yok	n	22_a	43_a	0.265
		%	88,0	74,1	
	Var	n	3_a	15_a	
		%	12,0	25,9	
Romato-lojik hastalık	Yok	n	25_a	52_a	0.171
		%	100,0	89,7	
	Var	n	0_a	6_a	
		%	0,0	10,3	
Nörolojik hastalık	Yok	n	23_a	51_a	0.717
		%	92,0	87,9	
	Var	n	2_a	7_a	
		%	0,0	10,3	
Renal hastalık	Yok	n	23_a	44_a	0.130
		%	92,0	75,9	
	Var	n	2_a	14_a	
		%	8,0	24,1	
Malignite	Yok	n	23_a	44_a	0.491
		%	92,0	75,9	
	Var	n	2_a	14_a	
		%	8,0	24,1	
İnvaziv mekanik ventilasyon	Yok	n	24_a	45_b	0.031
		%	96,0	77,6	
	Var	n	1_a	13_b	
		%	4,0	22,4	

Hasta gruplarına göre prediktör olan biyokimyasal değerler ve skorlama sistemleri karşılaştırılmıştır. Grup II'de albümin (p <0.001) ve geliş GKS değerlerinin(p <0.007) istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu, SOFA (p <0.001), APACHE II (p <0.001)skorları ve trombosit lenfosit oranının (p <0.037) ise önemli düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4).

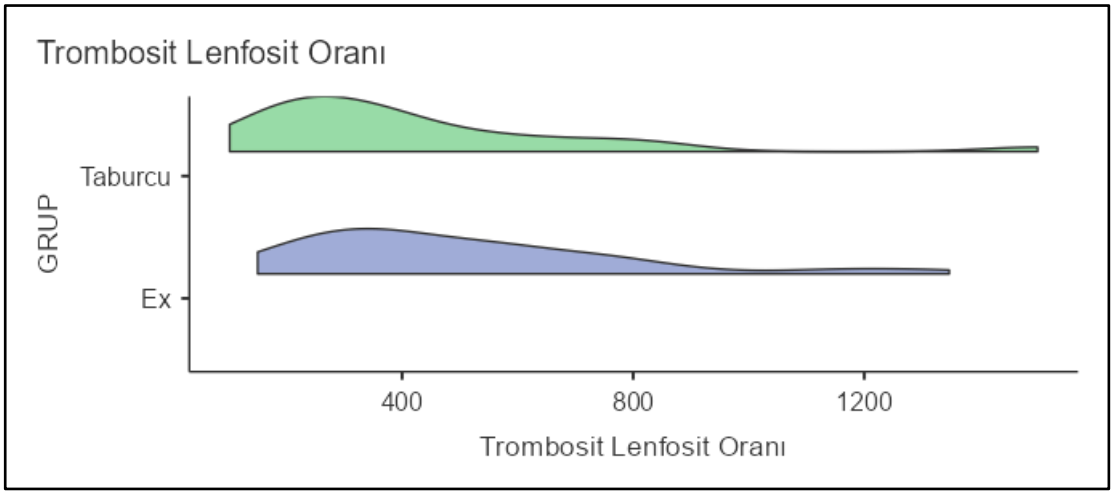
Tablo 4. Gruplara göre metabolik değerlerin ve skorların karşılaştırılması

	GRUP						
	Taburcu			Ex			
	AO±SS	Medyan	Range	AO±SS	Medyan	Range	p
GKS geliş	14,80±0,58	15,00	2,00	13,71±2,18	15,00	9,00	**0.007**
CRP	14,52±8,34	13,90	29,50	19,98±21,22	15,30	127,20	0.336
Albumin	34,62±2,99	35,50	10,50	30,64±5,15	31,00	23,40	**0.001**
CRP/Albumin	0,42±0,26	0,40	1,07	0,67±0,71	0,48	3,95	0.128
Trombosit	243,00±84,19	244,00	347,00	269,33±109,58	254,00	573,00	0.287
Lenfosit	0,76±0,46	0,69	2,27	0,67±0,40	0,60	2,19	0.297
Trombosit/Lenfosit	416,66±301,21	356,00	1398,40	503,13±276,16	423,75	1197,00	**0.034**
SOFA	2,60±1,29	2,00	4,00	5,09±2,08	4,00	7,00	**<0.001**
APACHE 2	13,04±5,30	13,00	19,00	21,50±5,35	21,00	26,00	**<0.001**

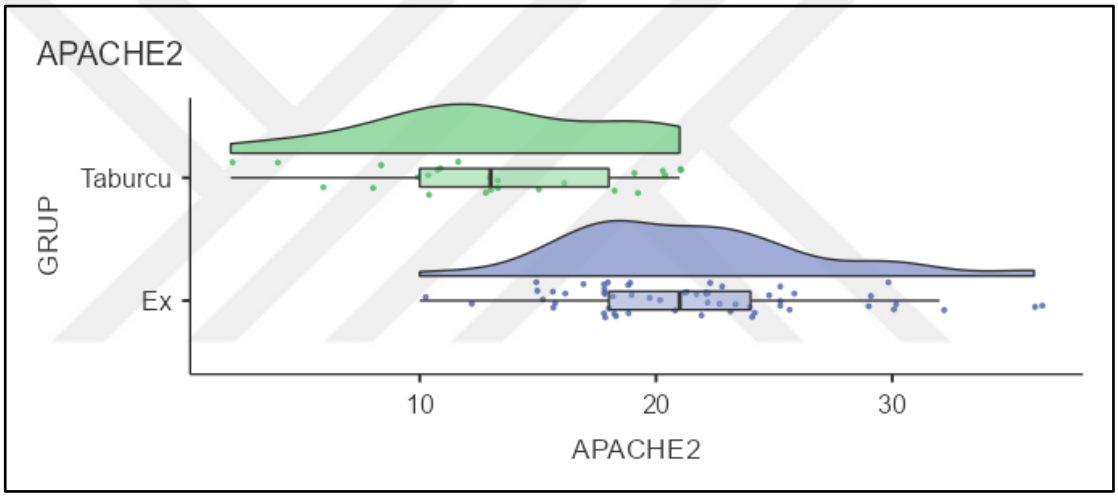
Önemli çıkan parametrelere ait violin grafikleri aşağıda verilmiştir.



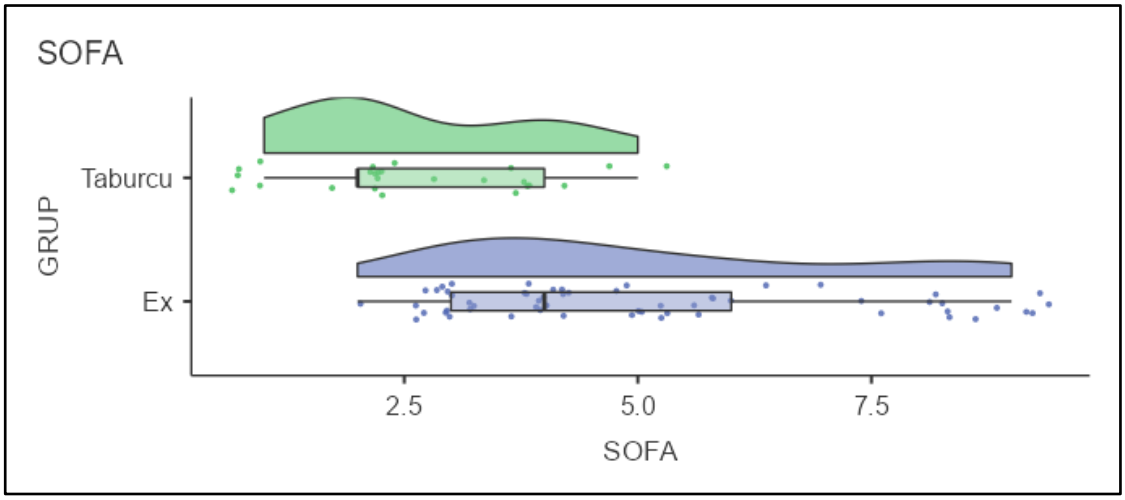
Grafik 2. Gruplara göre albümin dağılımı



Grafik 3. Gruplara göre trombosit lenfosit oranı dağılımı



Grafik 4. Gruplara göre APACHE 2 skorlarının dağılımı

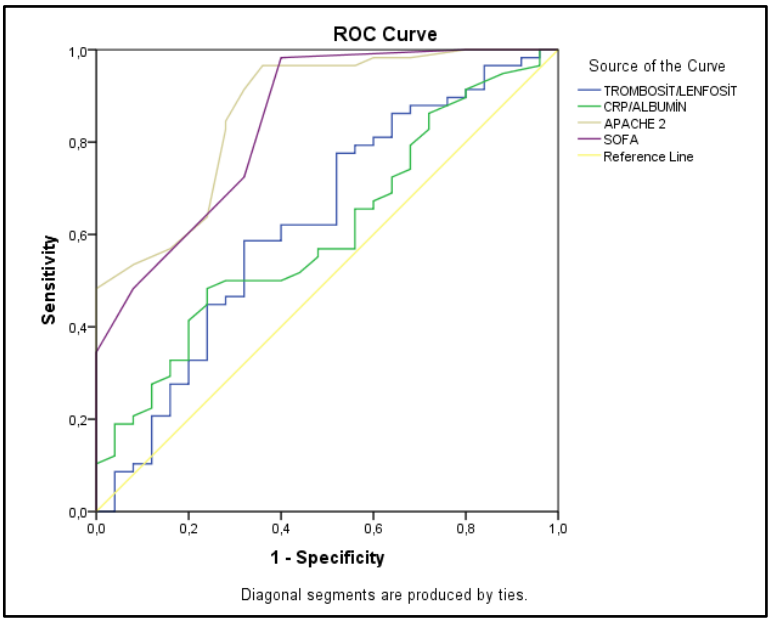


Grafik 5. Gruplara göre SOFA skorlarının dağılımı

Trombosit lenfosit oranı, CRP/albümin oranı, SOFA skoru, APACHE2 skoru, yaş dahil edilerek mortalite riskini tahmin etmek için oluşturulan Binary lojistik regresyon modelinin önemli olduğu bulunmuştur. (omnibüs test p<0.001). Modelin doğruluk oranı %84.3'tür, modele dahil edilen bağımsız değişkenler bağımlı değişkendeki değişimin %57.9'unu açıklamaktadır. Modele dahil edilen değişkenlerden APACHE2 ve SOFA skorlarını mortalite riski tahminine önemli katkı yaptığı, APACHE II skorundaki her 0.24 birimlik artışın ölüm riskini 1.26 kat, SOFA skorundaki her 0.707 birimlik artışın ölüm riskini 2.03 kat artırdığı bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. Mortalite tahmini lojistik regresyon analizi

	B	p	OR	%95 C.I. OR	
				Lower	Upper
CRP/Albumin oranı	0,009	0,992	1,009	0,207	4,903
Trombosit lenfosit oranı	0,002	0,143	1,002	0,999	1,004
SOFA skoru	0,707	**0,049**	2,028	1,002	4,103
APACHE2 skoru	0,238	**0,048**	1,268	1,002	1,606
Yaş	-0,008	0,832	0,992	0,919	1,070
Constant	-6,099	0,004	0,002		



Grafik 6. Eğri altındaki alanlar

COVID-19 hastaların geliş anı değerlerinin mortaliteyi öngörmedeki yeri ve bu parametreler için optimum kesim değerlerini tespit etmek için yapılan ROC analizinde APACHE II ve SOFA skoru için eğri altındaki alanların önemli olduğu bulunmuştur. Trombosit lenfosit oranı ve CRP albümin oranı için eğri altındaki alanların önemli olmadığı bulunmuştur (tablo 6).

Tablo 6. Mortalite tanısı için eğri altındaki alanlar

Test değişkenleri	Alan	SH	p	%95 Confidence Interval	
				Alt sınır	Üst sınır
Trombosit/Lenfosit oranı	0,627	0,070	0,068	0,490	0,764
CRP/ALBUMİN oranı	0,606	0,066	0,128	0,477	0,735
APACHE 2	0,865	0,043	**<0,001**	0,780	0,949
SOFA	0,843	0,048	**<0,001**	0,750	0,936

COVID-19 ybü hastalarında geliş anı SOFA ve APACHE II skorlarının mortalite tahmininde kullanılacak iyi testler olduğu bulunmuştur. Mortalite tanısı/tahmininde her iki skor için bulduğumuz optimum kesme değerleri APACHE II için 14, SOFA skoru için 2.5'tir. Bu değerler için validite sonuçları tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. APACHE 2 ve SOFA skoru için optimum değerler

	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	J indeksi	LR+	LR-
Apache 2	14	0,966	0,64	0,606	2,683	0,053
SOFA skoru	2,5	0,983	0,60	0,583	2,457	0,028

APACHE 2 ve SOFA skorları için tavsiye ettiğimiz cut-off değerleri dikkate alınarak yapılan yaşam analizinde APACHE II skorunun sağkalımda önemli olduğu ve skoru 14'den yüksek olan hastaların sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (tablo 8).

Tablo 8. Kaplan Meier yaşam analizi

APACHE2	Ortalama gün				
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		
			Lower Bound	Upper Bound	p
0-14	22,417	3,174	16,195	28,638	0.025
>14	14,800	1,213	12,422	17,177	
Overall	15,869	1,249	13,421	18,317	

APACHE2 skoru ile trombosit/lenfosit oranı ve CRP/albümin oranı arasındaki korelasyona bakıldığında APACHE2 ile CRP/albümin oranı arasında pozitif yönde zayıf korelasyon olduğu bulunmuştur. (tablo 9).

Tablo 9. APACHE 2 Skoru ve oranlar arasındaki korelasyonlar

		APACHE2	Trombosit/Lenfosit	CRP/Albümin
Trombosit/Lenfosit	Sperman's rho	0.095	-	0.219*
	p-value	0.394	-	0.046
CRP/Albümin	Sperman's rho	0.294**	0.219*	-
	p-value	0.007	0.046	-

Not: * p <0 .05, ** p < 0.01

5. TARTIŞMA

Spesifik skorlama sistemleri daha hızlı tedavi seçimine, tedavi başarısının artmasına, var olan kaynakların yerinde ve zamanında kullanılmasına yardımcı olabilir. Ancak yapılan çalışmalara rağmen (125,126) COVİD-19 mortalitesini öngörebilecek spesifik bir skorlama sistemi şu ana kadar bulunamamıştır. SOFA ve APACHE II skorlama sistemleri yoğun bakımda sıklıkla kullanılan skorlama sistemleridir. Bu skorlama sistemleri COVİD 19 hastalarının mortalitesini tahmin edebilir. Çalışmamızda da Covid-19 tanısıyla yoğun bakımda takip edilen hastaların yoğun bakıma kabulünün ilk 24 saatinde bakılan CRP/albümin ve trombosit/lenfosit oranlarının mortaliteyi öngörme üzerine olan önemini ve APACHE II ile korelasyonunu tespit etmeyi amaçladık.

Ghaith ve ark. yoğun bakım servisine kabul edilen kritik COVID-19 hastalarını değerlendirilmiştir. Bu çalışma kötü prognozla ilişkili laboratuvar tetkiklerindeki değişiklikleri raporlamayı amaçlamıştır. 60 yaş üstü hastalarda anlamlı olarak daha yüksek mortalite (%83) vardır (129).

Du ve ark. tarafından yapılan çalışmada Covid-19 hastalarında hastalığın şiddeti ve mortalite için risk faktörlerini değerlendirmek, hastaların klinik tedavisine yardımcı olmak amaçlanmıştır. Yapılan bu çalışmada COVID-19 hastalarında ileri yaşın mortalite ile ilişkisinin olduğu bulunmuştur(134). Biz de buna benzer çalışmalarda (132,133,151,152) gösterildiği gibi yaptığımız çalışmayla ileri yaşın daha yüksek mortalite riski ile bağlantılı olduğunu bulduk. (tablo 1).

Beigmohammadi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada İnvaziv mekanik ventilasyon desteği ve süresinin sağkalımda önemli ölçüde fark yarattığını bulmuştur(128). Biz de diğer çalışmalarda gösterildiği gibi (140,150,162) invaziv mekanik ventilatör desteğindeki hastalarda mortalite oranlarının önemli düzeyde yüksek olduğunu bulduk. (tablo-2)

Soorya ve ark. yaptıkları çalışma ile COVID-19 hastalarında mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacının öngörücülerini bulmayı amaçlamıştır. Yoğun bakım kliniğine COVİD-19 ile yatırılan hastaları kapsayan prospektif bir çalışma olarak

planlanmıştır. Hastalar hastalık Şiddetine göre sınıflandırılmış olup kritik hastalığı olan hastaların yaklaşık %36'sında mekanik ventilasyon desteği gerekmiştir. Düşük GKS değerlerinin mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ile anlamlı bir ilişki içinde olduğu bulunmuştur(162). Çalışmamızda da benzer olarak mortal olan grupta geliş GKS değerlerinin istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu bulunmuştur (tablo-3).

Çalışmamızda düşük albümin düzeyine sahip COVİD-19 tanılı hastalarda başka çalışmaların bulgularımızı desteklediği gibi (152) hastaların daha mortal seyrettiğini bulduk. (Tablo 3). Tseng ve ark. tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmada kötü prognozlu hastaları tanımlayan, laboratuvar testlerine dayalı bir kabul puanı geliştirmek amaçlanmıştır. Albüminin mortalite için önemli bir prediktör olduğu bulunmuştur (133). Wu ve ark. tarafından yapılan çalışmada ARDS olan ve ARDS olmayan COVİD-19 hastaları karşılaştırıldığında: ARDS olmayan grupta albümin ve globulin seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur(138).

Korkmaz ve ark. hastanede yatan COVID-19 hastalarında trombosit/lenfosit (TLO) oranlarını ve bu parametrenin hastalık şiddetini ve ilerlemesini belirlemedeki değerini araştırmıştır. TLO, COVID-19 takibinde kullanılacak hematolojik öngörücü olarak bulunmuştur. TLO'nun hastalığın şiddetini ve prognozunu öngörmede anlamlı bir korelasyonunun olduğu bulunmuştur(154). Çalışmamızda da trombosit lenfosit oranının mortal olan grupta anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur (tablo 3). Bu sonucumuzu destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur. Örneğin: Uzundere ve ark. tarafından yapılan çalışmada da yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19'lu kritik durumdaki hastalarda yaş, ilk başvurudaki SOFA skorları ve TLO'nun mortalite için risk faktörleri olduğu bulunmuştur (151). Yine, Uyar ve ark. tarafından serum albümin düzeyi ve TLO'nun hastalığın şiddeti ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastalık şiddetine göre sınıflandırılan hastalar arasında yaş, TLO ve serum albümin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. YBÜ grubunun daha yaşlı olduğu, daha yüksek TLO ve daha düşük serum albümin düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur (152).

Hocanlı ve ark. Yaptığı çalışmada CRP albümin oranı (CAR) ile Covid 19 enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemiştir. CAR, yoğun bakım hastaları ile taburcu

olan hastalar arasında karşılaştırıldı. Gruplar kıyaslandığında CAR , yoğun bakım sevisinde yatan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu oranın mortalite ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur(149). Benzer şekilde, başlangıçta yüksek bir CRP/albümin oranı 28 günlük mortalite ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur(144). Yine Karakoyun ve ark. ciddi COVID-19 vakalarının erken tespitinde CRP-albümin oranının (CAR) duyarlılığını yaptığı çalışma ile retrospektif olarak değerlendirmiştir. Hastaların hastaneye yatışlarından sonra ilk 24 saat içindeki laboratuvar bulguları değerlendirilmiş olup şiddetli COVID-19 hastalarının CAR seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. CAR'ın hastalığın şiddetini erken ayırt etmede faydalı bir belirteç olduğu gösterilmiştir.(147).

İnce ve ark. COVID-19 hastalarında CRP/Albümin oranınını(CAR) İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacına göre incelemiş ve hastalığın şiddetini öngörmedeki gücünü değerlendirmiştir. CAR ile invaziv mekanik ventilasyon desteği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. (150). Özdemir ve ark tarafından hipertansif COVID-19 hastalarının CRP/albümin oranı(CAR) ile hastalığın prognozu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir Çalışmaya COVİD-19 ile takip edilen ve antihipertansif tedavi alan hastalar dahil edilmiştir. CRP/albümin oranı mortal grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (146).Lucijanić ve ark. yoğun bakım ünitesinde yatan ve CAR değerlendirmesi için verileri olan 2309 ardışık COVID-19 hastasını retrospektif olarak incelemiştir. Yüksek CAR değerlerinin, 30 günlük ve taburculuk sonrası mortalite ile yüksek oranda ilişkili olduğu bulunmuştur (148).

Kalabin ve ark. COVID-19 hastalarında CRP/Albümin oranının önemini değerlendirmeyi amaçlamıştır. COVID-19 nedeni ile servise yatırılan, başvurudan sonraki ilk 24 saatte CRP ve Albümin düzeyleri bulunan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile CRP/ Albümin oranının (OR 1.21, %95 GA 0.96.-1.51, p= 0.06) mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olmadığı bulunmuştur(163).Bizim çalışmamızda da CRP/ Albümin oranının mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olmadığı fakat APACHE II ile pozitif yönde zayıf korelasyonunun olduğu bulunmuştur.(tablo 8).

Vicka ve ark. Kritik COVID-19 hastalarında skorlama sistemlerinin mortaliteyi öngörmedeki etkinliklerini kıyaslamıştır. Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji

Skoru (SAPS) II, APACHE II ve SOFA skorları hastaların yoğun bakım servisine yatışından sonra hesaplanmıştır. Çalışmada APACHE II'nin COVID-19 YBÜ hastalarında en iyi mortalite tahminine sahip olduğu gösterilmiştir. Bayrak ve ark. yoğun bakım mortalitesi ile bağlantılı risk faktörlerini araştırmayı planlanmıştır. APACHE II skoru >15 olmanın Kaplan-Meier eğrilerine göre YBÜ mortalitesi ile ilişkili olduğu ve APACHE II skorunun mortalite için prediktif olduğu bulunmuştur. (132). Biz de çalışmamızda APACHE II skorunun >14 olmasınnın Kaplan-Meier eğrilerine göre YBÜ mortalitesi ile ilişkili olduğunu bulduk.(tablo 7).

Vahedi ve ark. tarafından yapılan kohort çalışmasında COVID-19 tanılı YBÜ hastalarının sağkalımıyla ilişkili faktörler belirlenmiştir. Daha yüksek SOFA ve APACHE II skorlarının, yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda daha yüksek mortaliteye işaret ettiği gösterilmiştir.(130). Beigmohammadi ve arkadaşları APACHE II ve SOFA skorlarının COVID-19 hastalarının prognoz ve mortalitesini öngörmedeki önemini incelemiştir. APACHE II ve SOFA skorları, mortal seyreden grupta daha yüksek bulunmuştur. Biz de bu çalışmalara benzer şekilde COVID-19 YBÜ hastalarında geliş anı SOFA ve APACHE II skorlarının mortalite tahmininde kullanılacak iyi testler olduğu sonucuna vardık (tablo-5, grafik-6).

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre yoğun bakım ünitesinde COVİD-19 nedenıyle yatan hastalarda ileri yaş, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, trombosit lenfosit oranı, Albümin, geliş GKS değerlerinin mortalite ile bağlantılı olduğunu bulduk.

CRP/albümin oranının APACHE II ile zayıf korele bir şekilde mortaliteyi öngörebilse de geliş anı SOFA ve APACHE II skorlarının mortalite tahmininde daha etkin olduğunu bulduk. Bu bulgularımızı destekleyecek başka çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: a systematic review and Meta-analysis. PLoS ONE. (2020) 15:e0235653.
2. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. (2020) 19:141–54.
3. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. (2020) 94:91–5.
4. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. (2020) 34:101623.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia Ja, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. (2020) 8:475–81.
6. Arabi YM, Murthy S, Webb S. COVID-19: a novel coronavirus and a novel challenge for critical care. Intensive Care Med. (2020) 46:1–4.
7. Hakim RB, Teno JM, Harrell Jr FE, Knaus WA, Wenger N, Phillips RS, et al. Factors associated with do-not-resuscitate orders: patients' preferences, prognoses, and physicians' judgments. Ann Intern Med. (1996) 125:284–93.
8. Lin K-H, Chen Y-S, Chou N-K, Huang S-J, Wu C-C, Chen Y-Y. The associations between the religious background, social supports, and donot-resuscitate orders in Taiwan: an observational study. Medicine. (2016) 95:e2571.
9. F. Ciceri, A. Castagna, P. Rovere-Querini et al., "Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy," Clinical Immunology, vol. 217, Article ID 108509, 2020.

10. Frost DW, Cook DJ, Heyland DK, Fowler RA. Patient and healthcare professional factors influencing end-of-life decision-making during critical illness: a systematic review. Crit Care Med. (2011) 39:1174–89.

11. Nathens AB, Rivara FP, Wang J, Mackenzie EJ, Jurkovich GJ. Variation in the rates of do not resuscitate orders after major trauma and the impact of intensive care unit environment. J Trauma Acute Care Surg. (2008) 64:81–91.

12. Covino M, Sandroni C, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Bocci MG, et al. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. Resuscitation. (2020) 156:84–91.

13. McElvaney OJ, Hobbs BD, Qiao D, McElvaney OF, Moll M, McEvoy NL, et al. A linear prognostic score based on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts outcomes in COVID-19. EBioMed. (2020) 61:103026.

14. Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brookes A, Carey I, Clarke BD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: an observational cohort study. J Infect. (2020) 81:282–88.

15. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C mortality score. BMJ. (2020) 370:m3339.

16. Belkacem AN, Ouhbi S, Lakas A, Benkhelifa E, Chen C. End-to-end ai-based point-of-care diagnosis system for classifying respiratory illnesses and early detection of covid-19. arXiv. (2020).

17. S. Liu, N. Yao, Y. Qiu, and C. He, “Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease,” .e American Journal of Emergency Medicine, vol. 38, no. 10, pp. 2074–2080, 2020.

18. X. Liu, H. Zhou, Y. Zhou et al., “Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients,” Journal of Infection, vol.

81, no. 1, pp. e95–e97, 2020. [5] C. Huang, Y. Wang, X. Li et al., “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” .e Lancet, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, 2020.

19. F. Wang, H. Hou, T. Wang et al., “Establishing a model for predicting the outcome of COVID-19 based on combination of laboratory tests,” Travel Medicine and Infectious Disease, vol. 36, Article ID 101782, 2020.

20. Y. Li, K. Zhao, H. Wei et al., “Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity,” British Journal of Hematology, vol. 190, no. 1, pp. e24–e27, 2020.

21. M.-Y. Wu, L. Yao, Y. Wang et al., “Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia,” Respiratory Research, vol. 21, no. 1, pp. 171–176, 2020.

22. W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner, and J. E. Zimmerman, “APACHE II,” Critical Care Medicine, vol. 13, no. 10, pp. 818–829, 1985.

23. R. Moreno, J. L. Vincent, R. Matos et al., “*e use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study,” Intensive Care Medicine, vol. 25, pp. 686–696, 1999.

24. Y. Shang, T. Liu, Y. Wei et al., “Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19,” EClinicalMedicine, vol. 24, Article ID 100426, 2020.

25. A. Karimi, R. Mansour Ghanaie, M. R. Masjedi et al., “Development of a novel scoring system for comprehensive COVID-19 patient evaluation: an evidence-based systematic review,” Archives of Pediatric Infectious Disease, vol. 9, no. 1, Article ID e110201, 2020.

26. X. Zou, S. Li, M. Fang et al., “Acute physiology and chronic health evaluation II score as a predictor of hospital mortality in patients of coronavirus disease 2019,” Critical Care Medicine, vol. 48, no. 8, pp. e657–e665, 2020.

27. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-733.

28. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. Lancet. 2003;362(9393):1353-1358.

29. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367(19):1814-1820.

30. Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, et al. Ultrastructural characterization of SARS coronavirus. Emerg Infect Dis. 2004;10(2):320-326.

31. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565-574.

32. Lam TT, Jia N, Zhang YW, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature. Published online March 26, 2020

33. Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? PLoS Biol. 2018;16(8):e3000003.

34. Oldstone MB. SARS: The First Pandemic of the 21st Century in Viruses, Plagues, and History. Oxford: Oxford University Press; 2010.

35. Cetron M, Maloney S, Koppaka R, et al. Isolation and quarantine: containment strategies for SARS 2003. In: Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, et al., eds. Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak—Workshop Summary. Washington, D.C.: National Academic Press; 2004.

36. Oh M, Park WB, Park S, et al. Middle East respiratory syndrome: what we learned from the 2015 outbreak in the Republic of Korea. Korean J Intern Med. 2018:33:233–246.

37. Huff HV, Singh A. Asymptomatic transmission during the COVID-19 pandemic and implications for public health strategies. Clin Infect Dis. 2020:ciaa654.

38. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-280.

39. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020;26(5): 681-687.

40. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. 2020;14(2):185-192.

41. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. N Engl J Med. 2020;382(25):2431-2440.

42. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. JAMA. Published online June 19, 2020.

43. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020;8(4): 420-422.

44. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. Elife. Published online April 27, 2020.

45. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia.J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-847.

46. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19.J Thromb Haemost. 2020;18(5):1023-1026.

47. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191: 145-147

48. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med. 2020;172(9):577- 582. doi:10.7326/M20-0504

49. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

50. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(15):458- 464. doi:10.15585/mmwr.mm6915e3

51. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al; the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA. 2020; 323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775

52. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020; 369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985

53. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. China CDC Weekly. 2020; 2:10.

54. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy.JAMA. 2020;323(16):1574- 1581. doi:10.1001/jama.2020.5394

55. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

56. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the

coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;277(8):2251-2261. doi:10.1007/s00405-020- 05965-1

57. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med. 2020;382(23):2268-2270. doi:10.1056/ NEJMc2008597

58. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. JAMA. 2020;323(20): 2089-2209. doi:10.1001/jama.2020.6771

59. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. Circulation. 2020;141(23):1903-1914. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349

60. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. JAMA. 2020;323(21):2195-2198. doi:10.1001/jama. 2020.7202

61. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20) 30079-5

62. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanaspa M, Lancella L, Carducci FIC. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health. Published online June 25, 2020. doi:10.1016/S2352- 4642(20)30177-2

63. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet. 2020;395 (10239):1771-1778. doi:10.1016/S0140-6736(20) 31103-X

64. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2.JAMA. Published online June 8, 2020. doi:10.1001/jama.2020.10369

65. Levin M. Childhood multisystem inflammatory syndrome: a new challenge in the pandemic. N Engl J Med. Published online June 29, 2020. doi:10. 1056/NEJMe2023158

66. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA. 2020;323(18):1843-1844

67. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2.J Clin Microbiol. Published online April 21, 2020. doi:10.1128/JCM. 00776-20

68. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). Clin Infect Dis. Published online March 21, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa310

69. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. Published online March 28, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa344

70. Bond K, Nicholson S, Hoang T, Catton M, Howden B, Williamson D. Post-Market Validation of Three Serological Assays for COVID-19. Office of Health Protection, Commonwealth Government of Australia; 2020.

71. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507- 513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7

72. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China.JAMA Intern Med. Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

73. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099 (20)30086-4

74. Prescott HC, Angus D. Enhancing recovery from sepsis: a review.JAMA. 2018;319(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2017.17687

75. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(12):343-346. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2.

76. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. Metabolism. 2020;108:154262. https://doi.org/10.1016/j.metabol. 2020.154262.

77. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol. 2020;146: 110. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006.

78. Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. Int J Infect Dis. 2020;95:332-339. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020. 04.041.

79. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019- ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk. html. Published June 25, 2020.

80. Hernández-Garduño E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. Obes Res Clin Pract. 2020. https://doi.org/10.1016/j.orcp. 2020.06.001.

81. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. Diabetes Res Clin Pract. 2020;164:108214. https://doi. org/10.1016/j.diabres.2020.108214.

82. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020;21(3): 335-337. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6.

83. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. Ann Oncol. 2020;31(7):894-901. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296.

84. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol. 2020;21:893. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20) 30309-0.

85. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet. 2020;395(10241):1919-1926. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31173-9.

86. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. Am J Transplant. 2020;20:1800. https://doi.org/10.1111/ajt. 15941.

87. Zhou Y, He Y, Yang H, et al. Development and validation a nomogram for predicting the risk of severe COVID-19: a multi-center study in Sichuan, China. PLoS One. 2020;15(5):e0233328. https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0233328.

88. Xie J, Covassin N, Fan Z, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. Mayo Clin Proc. 2020;95(6): 1138-1147. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006.

89. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner society. Radiology. 2020;296:172. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201365.

90. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. Radiology. 2019;201160. https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160.

91. Lei DP. The progression of computed tomographic (CT) images in patients with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: the CT progression of COVID-19 pneumonia. J Infect. 2020;80:e30. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.020.

92. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. PLoS One. 2020;15(3):e0230548. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0230548.

93. American College of Radiology. Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS). American College of Radiology. 2003. https://ci.nii.ac.jp/naid/10014560841/. Accessed April 15, 2020.

94. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):425-434. https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(20)30086-4.

95. Spagnolo P, Cozzi A, Foà RA, et al. CT-derived pulmonary vascular metrics and clinical outcome in COVID-19 patients. Quant Imaging Med Surg. 2020;10(6):1325-1333. https://doi.org/10.21037/qims20-546.

96. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. N Engl J Med. 2020;382: e60.https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787.

97. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-847. https://doi. org/10.1111/jth.14768.

98. Li C, Hu B, Zhang Z, et al. D-dimer triage for COVID-19. Acad Emerg Med. 2020. https://doi.org/10.1111/acem.14037.

99. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1324-1329. https://doi.org/10.1111/jth.14859.

100. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Lancet Haematol. 2020;7(6): e438-e440. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9.

101. Pavoni V, Gianesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri FC. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. J Thromb Thrombolysis. 2020. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02130-7.

102. Tabatabai A, Rabin J, Menaker J, et al. Factor VIII and functional protein C activity in critically ill patients with coronavirus disease 2019: a case series. A A Pract. 2020;14(7):e01236. https://doi.org/10. 1213/XAA.0000000000001236.

103. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID19 cases by minimally invasive autopsies. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020;49(0):E009. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151- 20200312-00193.

104. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096.

105. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19—a case series. N Engl J Med. 2020;382:2478. https://doi.org/10.1056/nejmc2009020.

106. Rath D, Petersen-Uribe A, Avdiu A, et al. Impaired cardiac function is associated with mortality in patients with acute COVID-19 infection. Clin Res Cardiol. 2020. https://doi.org/10.1007/s00392-020- 01683-0.

107. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323:1061. https://doi.org/10.1001/ jama.2020.1585.

108. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020. 0950.

109. Cao Z, Li T, Liang L, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 patients in Beijing, China. PLoS One. 2020;15(6): e0234764. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234764.

110. Toraih EA, Elshazli RM, Hussein MH, et al. Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: a meta-regression and Decision tree analysis. J Med Virol. 2020. https://doi.org/10.1002/jmv.26166.

111. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2020;17(5):541-543. https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3.

112. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-toölymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. Crit Care. 2020;24(1):288. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03007-0.

113. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. March 2020. doi:https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029074

114. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. J Med Virol. 2020;92(7):856-862. https://doi.org/10.1002/jmv. 25871.

115. Huang W, Berube J, McNamara M, et al. Lymphocyte subset counts in COVID-19 patients: a meta-analysis. Cytometry A. 2020. https:// doi.org/10.1002/cyto.a.24172.

116. Jiang M, Guo Y, Luo Q, et al. T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19. J Infect Dis. 2020;222:198. https://doi.org/ 10.1093/infdis/jiaa252.

117. Xie G, Ding F, Han L, Yin D, Lu H, Zhang M. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. Allergy. 2020. https://doi.org/10.1111/all.14465.

118. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, Bhatt SP, Wille KM, Dransfield MT. Ct scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD. Chest 2014; 145: 824–32.

119. Devaraj A, Wells AU, Meister MG, Corte TJ, Wort SJ, Hansell DM. Detection of pulmonary hypertension with multidetector CT and echocardiography alone and in combination. Radiology 2010; 254: 609–16

120. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE- Acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med 1981;9(8):591- 597.

121. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13(10):818-829.

122. Karabıyık L. Yoğun bakımda skorlama sistemleri. Yoğun Bakım Dergisi 2010; 9(3):129-143

123. Kılıç YA. Yoğun bakım skorlama sistemleri: Neden, nasıl, biz nerdeyiz? Yoğun Bakım Dergisi 2002;2(1):26-31.

124. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonca A et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 1996;22(7):707-710

125. Y. Shang, T. Liu, Y. Wei et al., “Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19,” EClinicalMedicine, vol. 24, Article ID 100426, 2020.

126. A. Karimi, R. Mansour Ghanaie, M. R. Masjedi et al., “Development of a novel scoring system for comprehensive COVID-19 patient evaluation: an evidence-based systematic review,” Archives of Pediatric Infectious Disease, vol. 9, no. 1, Article ID e110201, 2020.

127. X. Zou, S. Li, M. Fang et al., “Acute physiology and chronic health evaluation II score as a predictor of hospital mortality in patients of coronavirus disease 2019,” Critical Care Medicine, vol. 48, no. 8, pp. e657–e665, 2020.

128. Beigmohammadi, Mohammad Taghi, et al. "Mortality predictive value of APACHE II and SOFA scores in COVID-19 patients in the intensive care unit." Canadian Respiratory Journal 2022 (2022).

129. Ghaith, Mazen M., et al. "Potential predictors of poor prognosis among severe COVID-19 patients: A single-center study." Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology 2021 (2021).

130. Vahedi, A., Tabasi, F., Monjazebi, F., Hashemian, S. M. R., Tabarsi, P., Farzanegan, B., ... & Velayati, A. A. (2020). Clinical features and outcomes of ICU patients with COVID-19 infection in Tehran, Iran: a single-centered retrospective cohort study. Tanaffos, 19(4), 300.

131. Vicka, Vaidas, et al. "Comparison of mortality risk evaluation tools efficacy in critically ill COVID-19 patients." BMC Infectious Diseases 21.1 (2021): 1-7.

132. Bayrak, Vecihe, et al. "Risk factors associated with mortality in ıntensive care COVID-19 patients: theimportance of chest CT score and intubation timing as risk factors." Turkish journal of medical sciences 51.4 (2021): 1665-1674.

133. Tseng, Luke, et al. "Predicting poor outcome of COVID-19 patients on the day of admission with the COVID-19 score." Critical care research and practice 2021 (2021).

134. Du, Pengqiang, et al. "A systematic review and meta-analysis of risk factors associated with severity and death in COVID-19 patients." Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology 2021 (2021).

135. Zhang Z-L, Hou Y-L, Li D-T, Li F-Z. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Scand J Clin Lab Invest. (2020) 80:441–7.

136. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. (2020) 395:497–506.

137. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Preprint]. (2020).

138. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. (2020)

139. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. J Biol Chem. (2004) 279:48487–90

140. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med. (2020) 382:2372– 4. doi: 10.1056/NEJMc2010419

141. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. (2020) 382:1708– 20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

142. Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, et al. The C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of mortality in critically Ill patients. J Clin Med. (2018) 7:333. doi: 10.3390/jcm7100333

143. Duarte I, Gameiro J, Resina C, Outerelo C. In-hospital mortality in elderly patients with acute kidney injury requiring dialysis: a cohort analysis. Int Urol Nephrol. (2020) 52:1117–24. doi: 10.1007/s11255-020-02482-2

144. Seong H, Kim JH, Kim JH, Lee WJ, Ahn JY, Choi JY, et al. Risk factors for mortality in patients with elizabethkingia infection and the clinical impact of the antimicrobial susceptibility patterns of elizabethkingia species. J Clin Med. (2020) 9:1431. doi: 10.3390/jcm9051431

145. Feketea, Gavriela M., and Vasiliki Vlacha. "The diagnostic significance of usual biochemical parameters in coronavirus disease 19 (COVID-19): albumin to globulin ratio and CRP to albumin ratio." Frontiers in Medicine 7 (2020): 566591.

146. Özdemir, İbrahim Halil, et al. "Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in hypertensive COVID-19 patients." Clinical and Experimental Hypertension 43.7 (2021): 683-689.

147. Karakoyun, Inanc, et al. "Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients." International immunopharmacology 91 (2021): 107285.

148. Lucijanić, Marko, et al. "Clinical and prognostic significance of C-reactive protein to albumin ratio in hospitalized coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients." Wiener klinische Wochenschrift 134.9 (2022): 377-384.

149. HOCANLI, İclal, and Mehmet Kabak. "CLINICAL IMPORTANCE OF C-REACTIVE PROTEIN TO ALBUMIN RATIO (CAR) IN COVID-19 PNEUMONIA." Journal of Contemporary Medicine 12.2: 1-1.

150. Ince, Ulku, Harun Tolga Duran, and Yusuf Yildirim. "The use of CRP/albumin ratio as an indicator of severe COVID-19 disease in intensive care units." Medicine 11.1 (2022): 228-32.

151. Uzundere, O., Kaçar, C. K., Erbatur, M. E., Gül, M. S., Akgündüz, M., Korhan, Z., & Can, Ö. (2021). Factors Affecting the Mortality of Patients in Critical Condition with Coronavirus Disease-2019 in the Intensive Care Unit. Turkish Journal of Intensive Care, 19.

152. Uyar, Emel, et al. "Could serum albumin value and thrombocyte/lymphocyte ratio be an importantprognostic factor in determining the severity of COVID 19?." Turkish Journal of Medical Sciences 51.3 (2021): 939-946.

153. Guney, Basak Cakir, et al. "Evaluation of N/LP Ratio as a Predictor of Disease Progression and Mortality in COVID-19 Patients Admitted to the Intensive Care Unit." Medeniyet Medical Journal 36.3 (2021): 241.

154. KORKMAZ, Celalettin, et al. "The Association of Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Lymphocyte/Monocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio and Hematological Parameters with Severity and Prognosis in Hospitalized Patients with COVID-19." Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 6.2 (2021): 251-261.

155. E. Mehraeen, A. Karimi, A. Barzegary et al., “Predictors of mortality in patients with COVID-19-a systematic review,” European Journal of Integrative Medicine, vol. 40, p. 101226, 2020.

156. B. M. Henry, M. H. S. de Oliveira, S. Benoit, M. Plebani, and G. Lippi, “Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis,” Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, vol. 58, no. 7, pp. 1021–1028, 2020.

157. W. Tian, W. Jiang, J. Yao et al., “Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis,” Journal of Medical Virology, vol. 92, no. 10, pp. 1875–1883, 2020.

158. A. Hessami, A. Shamshirian, K. Heydari et al., “Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis,” European Journal of Integrative Medicine, 2020.

159. M. Parohan, S. Yaghoubi, A. Seraji, M. H. Javanbakht, P. Sarraf, and M. Djalali, “Risk factors for mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies,” The Aging Male, vol. 23, pp. 1–9, 2020.

160. A. E. Mesas, I. Cavero-Redondo, C. Álvarez-Bueno et al., “Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: a comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions,” PLoS One, vol. 15, no. 11, article e0241742, 2020.

161. S. Kiss, N. Gede, P. Hegyi et al., “Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis,” Medical Microbiology and Immunology, vol. 210, no. 1, pp. 33–47, 2021.

162. Soorya Suresh, Atul Tiwari , Roshan Mathew , Jyothiswaroop Bhaskararayuni , Ankit Kumar Sahu , Praveen Aggarwal , L R Murmu , Sanjeev Bhoi , Jamshed Nayer , Meera Ekka , Akshay Kumar , Prakash Mishra , Tej Prakash Sinha “Predictors of mortality and the need of mechanical ventilation in confirmed COVID-19 patients presenting to the emergency department in North India’’J Family Med Prim Care.; vol.10(1) pp. 542-549. Jan. 2021

163. Aleksandr Kalabin, Vishnu R Mani , Sebastian C Valdivieso , Brian Donaldson “Does C reactive protein/Albumin ratio have prognostic value in patients with COVID-19’’The Journal of Infection in Developing Countries, Vol 15 No 08: August 2021