T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVİD-19 TANISIYLA YATAN HASTALARIN SERUM ALBÜMİN SEVİYELERİ İLE YATIŞ SÜRESİ VE HASTANE İÇİ MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Beyza Keleş

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Refik Demirtunç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVİD-19 TANISIYLA YATAN HASTALARIN SERUM ALBÜMİN SEVİYELERİ İLE YATIŞ SÜRESİ VE HASTANE İÇİ MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Beyza Keleş

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Refik Demirtunç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince önce iyi bir insan ve iyi bir hekim olarak yetişmemi sağlayan, çalışmamın her aşamasında desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, hayatım boyunca bana yol gösterecek ilke ve bilgilerini benimle paylaşan, hekimliğine hayran olduğum çok değerli hocam Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi, tecrübeleriyle bir hekim olarak yetişmeme katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ, Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN'e ve Prof. Dr. Sevil Özkan'a

Bu yolda birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, destekleri ve arkadaşlıkları sayesinde güzel bir asistanlık dönemi geçirmemi sağlayan Dahiliye C ailesindeki asistan arkadaşlarıma, birbirimize katabildiğimiz her şey için birlikte çalıştığım Dahiliye A ve Dahiliye B servislerindeki asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatımızın ilk gününden son gününe desteklerini her daim sunan Zülbiye ÖZTÜRK Yüce'ye,

Hayattaki en büyük şanslarım olan, vicdan sahibi ve iyi bir insan olmam için her zaman yol gösteren, bana olan koşulsuz sevgilerini ve desteklerini her daim hissettiğim, bu noktaya gelmeyi borçlu olduğum canım aileme.

Dr. Beyza KELEŞ

İstanbul / 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLOLAR LİSTESİ vi
RESİMLER LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KORONAVİRÜS 3
2.1.1. Koronavirüs Tanımı ve Epidemiyolojisi 3
2.1.2. Koronavirüs Virolojisi ve Patofizyolojisi 5
2.2. KORONAVİRÜS BULAŞ YOLLARI 6
2.2.1. Hayvandan İnsana Bulaş 6
2.2.2. İnsandan İnsana Damlacık Teması Yoluyla Bulaş 7
2.2.3. Nazokomiyal Kaynaklı Bulaş 8
2.2.4. Fekal -Oral Bulaşma 8
2.3. KORONAVİRÜS VE KLİNİK SEMPTOMLAR 9
2.4. KORONAVİRÜS TEŞHİSİ 10
2.4.1. Gerçek Zamanlı Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT_PCR) 10
2.4.2. Radyolojik Testler 10
2.5. SERUM ALBUMİN 10
2.5.1. Albümin Tanımı ve Yapısı 10
2.5.2. Albüminin Fonksiyonları 11
2.5.2.1. Kolloid Ozmotik Basınca Etkisi 12
2.5.2.2. Bağlayıcı ve Taşıyıcı olma Özelliği 12
2.5.2.3. Antioksidan Özelliği 13
2.6. HİPOALBUMİNEMİ-COVİD İLİŞKİSİ 13
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 15
3.1. OLGULAR 15

3.1.1. Olgu Grubunun Seçimi 15
3.1.2. Dahil Etme Kriterleri 15
3.1.3. Hariç Tutma Kriterleri 15
3.2. YÖNTEMLER 16
3.3. İstatistiksel Analiz 17
4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 29
6. SONUÇLAR 34
7. KAYNAKLAR 35

SİMGELER VE KISALTMALAR

COVİD-19 : Koronavirüs hastalığı 2019
SUAM : Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi
SA : Serum albümin
SARS-CoV : Akut solunum sendromu koronavirüs
ARDS : Akut Respiratuvar Distres Sendromu
IL-6 : İnterlökin 6
TNF-a : Tümör nekroz faktör alfa
PMNL : Polimorfnüvelilenfosit
WHO : Dünya sağlık örgütü
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu
HİS : Health İnformation System
IL-1 : İnterlökin 1
IL-1b : İnterlökin 1 beta
IFN-γ : İnterferon gama
SPSS : Statiscal package for the social sciences
ABD : Amerika Birleşik Devletleri
MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome
HCoV : Human Corona Virüs
AFP : Alfa fetoprotein
Gc : G kompleman
DBP: D Vitamin Bağlayıcı Protein
PE : Pulmoner Emboli
MIS : Makrofaj inflamasyon sendromu
CP : Kolloid ozmotik basınç
HCIO : Hipokloröz asit
ACE-2 : Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi
YBÜ : Yoğun Bakım
CRP : C reaktif protein

CKİ : Charlson Komorbidite indeksi

AİDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome

DM : Diyabetes Mellitus

HT : Hipertansiyon

KKY : Konjestif kalp yetmezliği

Proc : Prokalsitonin

IL-1 : İnterlökin 1 beta

MIP : Makrofaj inflamatuar protein

GCF : Granülosit koloni uyarıcı faktör

BUN : Kan üre azotu

PLT : Platelet

WBC : Beyaz kan hücresi

NEU : Nötrofil

LYM : Lenfosit

NİMV : Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Albümin düzeyine göre hastaların dağılım tablosu 18
Tablo 2: Çalışmanın yaş, cinsiyet ve ortalama yatış süresine göre tanımlayıcı Tablosu 19
Tablo 3: Çalışmanın hipolbüminemi ve normoalbüminemi olan grup arasında hastane yatış süresi bakımından karşılaştırılması.....19
Tablo 4: Çalışmanın mortalite durumuna göre tanımlanması.....20
Tablo 5: Hipoalbüminemi ve normoalbüminemi olan grupların sağ kalım ve eksitus açısından karşılaştırılması.....20
Tablo 6: YBÜ yatışı olan hastalarda serum albümin düzeyine göre sağ kalım ve mortalite açısından karşılaştırılması 20
Tablo 7: YBÜ yatışı olan hastalar arasında serum albümin düzeyine göre nimv ihtiyacı bakımından karşılaştırılması.....21
Tablo 8: Çalışmanın vital bulgulara göre tanımlanması 21
Tablo 9: Çalışmanın hipolbüminemi ve normoalbüminemi olan gruplar arasında vital bulgular açısından karşılaştırılması.....22
Tablo 10: Çalışmanın Laboratuvar bulgulara göre tanımlanması.....23
Tablo 11: Çalışmanın hipolbüminemi ve normoalbüminemi olan gruplar arasında laboratuvar bulguları bakımından karşılaştırılması.....25
Tablo 12: Çalışmanın hipolbüminemi ve normoalbüminemi olan gruplar arasında CKİ'ne göre karşılaştırılması.....26
Tablo 13: Hipoalbüminemiyi etkileyen faktörler.....26
Tablo 14: Sağ kalan ve eksitus ile sonuçlanan her iki grubun laboratuvar değerleri bakımından karşılaştırılması.....28

RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1: COVİD-19 Bulaşma yolları 7
Şekil 2: Çalışmanın albümin düzeyine göre akış şeması.....17

ÖZET

Amaç: Albümin damar içindeki onkotik basıncın %80 ininden sorumlu olup, sistemik dolaşımda damar içi sıvı dengesi ve kan basıncının sağlanmasının yanı sıra beyin, akciğerler, kalp ve böbrek gibi hayati organlara yeterli kan dolaşımı için gereklidir. Doku hasarı, travma, yanık ve enfeksiyöz ajanlar (esas olarak bakteriler ve virüsler) tarafından penetrasyon ve kolonizasyon yoluyla vücut bütünlüğünün akut olarak bozulmasıyla albümin indüklenir; bu ajanlar hızla çoğalarak granülositlerin, mononükleer fagositlerin yoğun bir şekilde toplanmasına neden olur.(3,4) Lenfositler. IL-6, TNF-a, IL-1 ve IFN-Y gibi ana akut faz aracılarını serbest bırakır. İnflamatuar mediatörlerin salınımıyla artan damar geçirgenliğine bağlı olarak damar dışına albümin geçişi meydana gelir Serum albüminin de birçok akut enfeksiyonda azalma olduğu gösterilmiştir (63)

COVİD-19 tüm dünyayı sarsan ve etkisi altına alan küresel bir hastalıktır. Albüminin, birçok viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda mortalite göstergesi olduğuna dair yapılan araştırmalar vardır.(11,12)

Biz çalışmamızda retrospektif olarak COVİD-19 tanılı hastalarda serum albümin düzeyi ile yatış süresi ve hastane içi mortalite arasındaki ilişkinin saptanmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza SBÜ Haydarpaşa Numune SUAM Pandemi servislerinde 01.02.2020-2021 tarihleri arasında yatmış olan ve COVİD-19 PCR testi pozitif çıkan 932 hasta taranmış olup dışlama kriterlerine göre 624 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamıza 208 hasta dahil edilmiştir. Hastalar ile ilgili tıbbi kayıtlar ve laboratuvar sonuçları hastanemiz Health Information System kullanılarak elde edilmiştir. Demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, komorbidite, yatış süresi, mortalite) kaydedilmiştir. Hastalar bu değerlendirmelere göre 2 gruba ayrılmıştır. 1. Grup serum albümin düzeyi 3,5 gr/dl altında olan hipolbüminemik hastalar 2. Grup serum albümin düzeyi 3,5 gr /dl ve üzerinde olan normoalbüminemik hastalardan oluşmuştur.

Çalışma retrospektif yapılacağı için randomize edilmemiştir. Bu iki grup arasında albümin seviyeleri, mortalite, yatış süresi, yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbiditelere karşılaştırılmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken

istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22(IBM SPSS 22, Türkiye) programı kullanılmış, olup anlamlılık p <0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma, yaşları 20 ile 91 yıl arasında değişen yaş ortalaması 56 yıl olan 112'si (%53,8) erkek ve 96'sı(%46,2) kadın olmak üzere toplam 208 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların 187 'si (%89) sağ kalmış 21'i(%11) vefat etmiştir. Hastaların albümin değeri 1,8 gr/dl ve 4,6 gr/dl arasında değişmekte olup; ortalama albümin değeri 3,8 gr/dl bulunmuştur. Mortalite oranı hipolbüminemi grubunda 12 hasta (%21,8) iken; normoalbüminemi grubunda 9 hasta (%5,9) idi. Yatış süresi 1 ile 47 gün arasında değişmekte olup ortalama süre 8 gündür. Hipoalbüminemi grubunda yatış süresi 12 gün iken, normoalbüminemi grubunda bu süre 7,5 gün olarak bulunmuştur. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, serum albümin düzeyi düşük olan gruplarda hastane içi mortalite, hastanede yatış süresi arasında istatiksel anlamlı fark bulunurken;($p<0,05$) hastanede yatış sırasında gelişen yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Serum albümin düzeyi azaldıkça hastane içi mortalite artmış ve yatış süresi uzamıştır.

Sonuç: Hipoalbüminemi, COVİD-19 nedeniyle yatan hastalarda artmış, hastane içi mortalite ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Hastaların, hastane yatışlarında hastane içi mortaliteyi, yatış sürelerini, yatışları sırasında gelişen yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyaçlarını öngörmede bağımsız bir risk faktör olarak kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVİD-19, hipoalbüminemi, mortalite, yatış süresi

ABSTRACT

Aim: Albumin is responsible for 80% of intravascular oncotic pressure and is essential for maintaining intravascular fluid balance and blood pressure in the systemic circulation, as well as for adequate blood supply to vital organs such as the brain, lungs, heart and kidneys.

Albumin is induced by tissue damage, trauma, burns and acute disruption of the body's integrity through penetration and colonization by infectious agents (mainly bacteria and viruses); these agents multiply rapidly and cause a massive aggregation of granulocytes, mononuclear phagocytes. Lymphocytes. Release the main acute phase mediators such as IL-6, TNF-a, IL-1 and IFN-Y. Due to increased vascular permeability with the release of inflammatory mediators, albumin passage occurs outside the vein. It has been shown that serum albumin is decreased in many acute infections (63)

COVID-19 is a global disease that has shaken and affected the whole world. There are studies showing that albumin is an indicator of mortality in many viral and bacterial infections.

In this retrospective study, we aimed to determine the relationship between serum albumin level and length of hospitalization and in-hospital mortality in patients diagnosed with COVID-19.

Material and Method In our study, 932 patients who were hospitalized in the pandemic services of SBÜ Haydarpaşa Numune SUAM between 01.02.2020-2021 and who had a positive COVID-19 PCR test were screened and 624 patients were excluded according to the exclusion criteria. A total of 208 patients were included in our study. Medical records and laboratory results of the patients were obtained using the Health Information System of our hospital. Demographic information (age, gender, comorbidity, length of hospitalization, mortality) were recorded. Patients were divided into 2 groups according to these evaluations. Group 1 consisted of hypolbuminemic patients with serum albumin levels below 3.5 g/dl and Group 2 consisted of normoalbuminemic patients with serum albumin levels of 3.5 g/dl and above.

Since the study was retrospective, it was not randomized. Albumin levels, mortality, length of hospitalization, age, gender and comorbidities were compared between these two groups. IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS 22, Turkey) program was used for statistical analysis and significance was evaluated at the $p < 0.05$ level.

Results The study was conducted with a total of 208 patients, 112 (53.8%) males and 96 (46.2%) females, aged between 20 and 91 years with a mean age of 56 years. 187 (89%) of the patients survived and 21 (11%) died. The albumin values of the patients ranged between 1.8 g/dl and 4.6 g/dl; the mean albumin value was 3.8 g/dl. Mortality rate was 12 patients (21.8%) in the hypolbuminemia group and 9 patients (5.9%) in the normoalbuminemia group. The duration of hospitalization ranged between 1 and 47 days with a mean duration of 8 days. While the hospitalization period was 12 days in the hypoalbuminemia group, it was 7.5 days in the normoalbuminemia group. When the groups were compared among themselves, a statistically significant difference was found between in-hospital mortality and length of hospitalization in the groups with low serum albumin levels ($p<0.05$), but no statistically significant difference was found in terms of the need for follow-up in the intensive care unit during hospitalization ($p>0.05$). As serum albumin level decreased, in-hospital mortality increased and length of hospitalization increased.

Conclusion: Hypoalbuminemia was associated with increased in-hospital mortality and poor prognosis in patients hospitalized for COVID-19. It was concluded that hypoalbuminemia can be used as an independent risk factor in predicting in-hospital mortality, length of hospitalization, intensive care unit follow-up needs during hospitalization.

Key Words: COVID-19, hypoalbuminemia, mortality, length of stay

1. GİRİŞ VE AMAÇ

COVİD-19 ilk olarak Aralık 2019da Çinin Hubei Eyaleti, Wuhan kentinde tanımlandı ve hızla bir pandemiye dönüştü. WHO'ya göre, 5 Ağustos 2021 itibariyle dünya genelinde doğrulanmış toplam COVİD-19 vakası sayısı 200 milyonu aştı ve 4 milyondan fazla ölüm gerçekleşti; bu sayı 2003te SARS 'ın neden olduğu vaka ve ölüm sayısından önemli ölçüde daha yüksek olup, dünya çapında insanlar arasında büyük etki yarattı.

SARS-CoV-2'nin neden olduğu koronavirüs hastalığı COVİD-19 dünya çapında milyonlarca insanı enfekte etmiştir. Hastalığın yüksek prevalansı ve virüsün uzun kuluçka süreleri, ülkeler arasında artan sayıda vaka ile benzeri görülmemiş bir pandemi ortaya çıkarmakta ve COVİD-19u modern tarihteki en kötü pandemi salgını haline getirmiştir. Viral bulaşmanın önlenmesinden hastalığın komplikasyonlarının önlenmesine kadar çeşitli amaçlarla çok boyutlu stratejiler benimsenmiştir.

Bu virüsün neden olduğu enfeksiyon, SARSın pnömoni ve yüksek mortalite içeren klinik fenotiplerini taklit etmektedir. Ek olarak, akciğerler COVİD-19'un tek hedefi değildir ve diğer hedefler arasında kalp, karaciğer, böbrek ve erkek üreme sistemi yer almaktadır.

COVİD-19 pandemisi, hastalığın erken tanınmasında klinisyenlere yardımcı olacak laboratuvar belirteçlerinin tanımlanmasını gerektirmektedir

COVİD-19, hastalığı klinik belirtileri açısından geniş bir spektruma sahiptir. Hastalar asemptomatikten hastaneye yatış gerektiren ağır hastalığa kadar çeşitlilik göstermektedir (1,3). Hastalığın ilerlemesi de değişkenlik gösterir ve çok sayıda faktör tarafından karıştırılır. Olumsuz sonuçların önlenmesi için risk sınıflandırmasını değerlendirerek hastalığın ilerlemesini azaltmaya yönelik erken adımlara ihtiyaç vardır. Riskleri değerlendirmek ve kaynakları verimli bir şekilde tahsis etmek için özellikle hastalarda düzenli olarak ölçülen biyobelirteçlerden yararlanmak çok önemlidir (4,5). Kan serumu parametreleri ile hastalık şiddeti ve sonuçları arasındaki korelasyonu araştırmak için önceki çalışmalar yapılmıştır.

Albümin seviyesi, inflamatuar süreçle ilişkisi açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (6,7). İnsan serum albümin seviyesinin çeşitli kronik hastalıklarda hastalık şiddeti ile negatif bir korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (10). Bununla

birlikte, albüminin prognostik değeri ve bu değerin çeşitli komorbiditelerden etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir.

Hipoalbüminemi durumu, birçok klinik ortamda kritik hastalarla ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (13). Hastalık durumundaki (pankreatit, enfeksiyon, travma, yanık ve organ disfonksiyonu gibi) hipoalbümineminin arkasındaki patofizyolojinin, artmış kapiller geçirgenlik, azalmış protein sentezi, azalmış serum albümin yarı ömrü, azalmış serum albümin toplam kütlesi, artmış dağılım hacmi ve artmış vasküler endotelyal büyüme faktörü ekspresyonuna ikincil olduğu düşünülmektedir

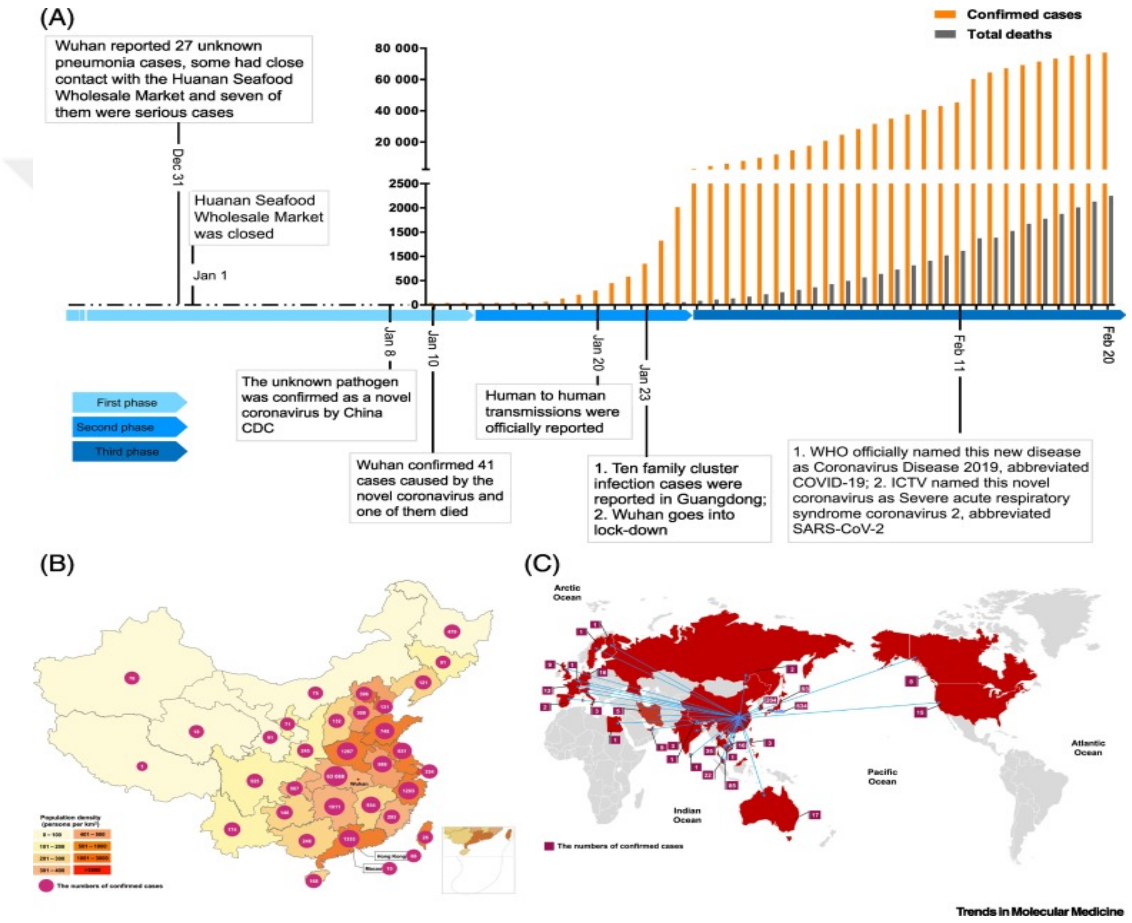
Şiddetli COVİD-19un ayırt edici özelliği, sitokin fırtınasını ve yukarıda bahsedilen mekanizmaların bazılarının etkileşimini içerir

Biz retrospektif gözlemsel yaptığımız çalışmamızda, COVİD-19 hastalarında serum albümin düzeyinin, hastanede yatış süresine, yoğun bakım ihtiyacına ve hastane içi mortaliteye olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONAVİRÜS

2.1.1. Koronavirüs Tanımı ve Epidemiyolojisi



https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(20)30065-4?dgcid=raven_jbs_aip_email

Coronaviridae ailesine ait olan koronavirüsler, yarasalar, develer ve maskeli palmiye misk kedileri gibi memelilerde ve kuş türlerinde solunum yolu enfeksiyonuna neden olur (1,2). Koronavirüs enfeksiyonunun semptomları ve doku tropizmi farklı konak türlerinde değişiklik gösterebilir (3). İnsanlarda koronavirüs enfeksiyonları

asemptomatik olabilir veya ateş, öksürük, nefes darlığı ve gastrointestinal irritasyon ile görülebilir (4,5). Bazı durumlarda, özellikle yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, koronavirüs enfeksiyonları ciddi pnömoniye ve devamında hastanın ölümüne yol açabilir

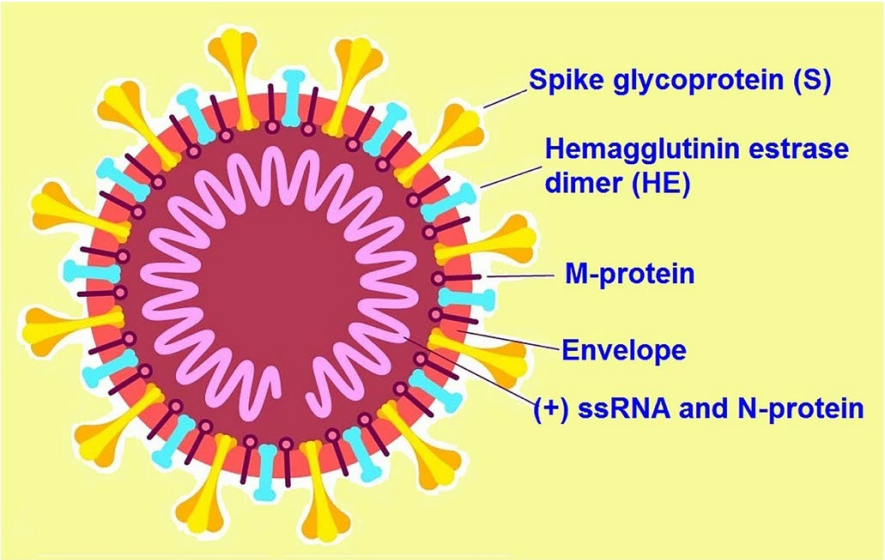
Bugüne kadar üç büyük koronavirüs salgını rapor edilmiştir; en son salgın, COVİD-19'a neden olduğu bilinen 2019 yeni koronavirüsün (2019-nCoV veya daha yakın zamanda SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır) yayılmasıdır (7,8). 30 Ocak 2020'de DSÖ, Çin'in Hubei eyaletinde bulunan Wuhan kentindeki yeni koronavirüs salgını nedeniyle küresel bir acil durum ilan etti (9). 24 Şubat 2020'de DSÖ, COVİD-19'un küresel olarak yayılma ve bir pandemi salgınına neden olma potansiyeline sahip olduğunu kabul etti (10,11). 11 Mart 2020'de DSÖ COVİD-19'u, 114 ülkede teyit edilmiş vakalarla bir pandemi olarak ilan etti (2). Mart ortasına kadar, Avrupa'da dünyanın herhangi bir yerinden daha fazla vaka görülürken, COVİD-19 160'tan fazla ülkeye yayılmıştı (8). Ağustos 2020'nin sonunda, DSÖ'nün Amerika bölgesi küresel olarak en yüksek COVİD-19 yüküne sahipti ve ağustos ayının son haftasında bildirilen tüm yeni vakaların neredeyse yarısını oluşturuyordu. ABD, dünyadaki en yüksek vaka sayısına sahipti; ancak yeni vakalarda bir düşüş temmuz ayında günde 70.000'den fazla yeni vakanın görüldüğü önceki zirve noktalarından günde ortalama 41.000 yeni vakaya düşmüştür (9).

Doğu Akdeniz bölgesinde Eylül 2020 ayı boyunca yeni vaka ve ölümlerde istikrarlı bir artış görülmüş olup en fazla yeni vaka Irak, İran ve Fas tarafından bildirilmiştir. Amerika bölgesi, Eylül ayının son haftasında en fazla yeni vaka bildiren ABD, Brezilya, Arjantin ve Kolombiya ile en çok etkilenen DSÖ bölgesi olmaya devam etmiştir. ABD'deki yeni vaka sayısı artmaya devam etmiş ve Ekim ayı sonunda temmuz ayında gözlemlenen önceki salgın zirvesine yaklaşmıştır (10).

Aralık 2020'de, DSÖ tarafından iki yeni COVİD-19 varyantı rapor edilmiştir. Birleşik Krallık' ta VOC 202012/01 ve Güney Afrika'da 501Y.V2 olarak adlandırılan başka bir varyant tespit edilmiştir. Bu varyantların ilk analizi, daha hızlı yayılabileceklerini göstermiştir (11).

17 Ocak 2020 itibariyle, COVID-19 dünya çapında toplam 93.217.287 kişiyi etkilemiştir ve 60 ülke VOC 202012/01 varyantının ithal vakalarını veya toplum bulaşmasını ve 23 ülke 501Y.V2 varyantının vakalarını bildirmiştir.

2.1.2. Koronavirüs Virolojisi ve Patofizyolojisi



https://biologicalproceduresonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12575-020-00128-

Koronavirüsler, elektron mikroskobu altında bakıldığında görülen yüzeydeki taç benzeri sivri uçları nedeniyle Latince taç veya hale anlamına gelen korona kelimesinden adını almıştır (13). Koronavirüsler, yaklaşık 32 kilo bazlık segmentli olmayan, tek sarmallı, pozitif anlamlı bir RNA genomu içeren zarflı virüslerdir, bu nedenle bir RNA virüsü için bilinen en büyük genomdur (14-19). Koronavirüsler, nidovirales takımında, Coronaviridae ailesinin Coronaviridae alt ailesine aittir. Coronaviridae alt ailesi dört cinsten oluşur: alphacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus ve gammacoronavirus, COVİD-19 suşu genom dizisi analizine dayalı olarak betacoronavirus cinsi altında sınıflandırılmıştır (16,17). Koronavirüs genomunun 5′ başlığa ve 3′ poli(A) kuyruğuna sahip olduğu bilinmektedir; bu nedenle, konak hücreyi enfekte ettikten sonra genom, viral replikasyon için gerekli replikaz poliproteinlerinin translasyonu için bir mRNA görevi görmektedir.

Koronavirüs, 2015'teki önceki Zika virüsü salgınına benzer şekilde, zoolojik bulaşma yoluyla insanlara uyum sağlayarak bir salgın başlatma yeteneğini geliştirmiştir (21-23). Yarasaların, koronavirüs de dahil olmak üzere çok çeşitli virüsler için birincil taşıyıcı ve rezervuar olduğu bildirilmiştir; bu nedenle, topluluk

içinde toplanan çok sayıda yarasa ve uzun mesafelere seyahat etme yetenekleri nedeniyle hayvan-insan tür bariyerini geçme olasılığı yüksektir (24).

İnsan korona virüsleri ilk olarak 1960'larda keşfedilmiştir (25). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda yedi farklı insan koronavirüs suşu rapor edilmiştir. 229E, NL63, OC43 ve HKU1 dahil olmak üzere dört yaygın koronavirüs suşunun dünya çapında hafif solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir (26,27). Daha önce hayvanları enfekte ettiği bilinen koronavirüsler evrim geçirerek insanları enfekte etmeye uyum sağlayabilir; böylece yeni bir virüsün ortaya çıkmasına ve bir pandemi salgını olasılığına neden olabilir (28). SARS-CoV, MERS-CoV ve daha yeni olan COVİD-19, hayvan-insan tür bariyerini aşan virüslere örnektir ve hastalarda daha şiddetli semptomlara neden olduğu bilinmektedir (29).

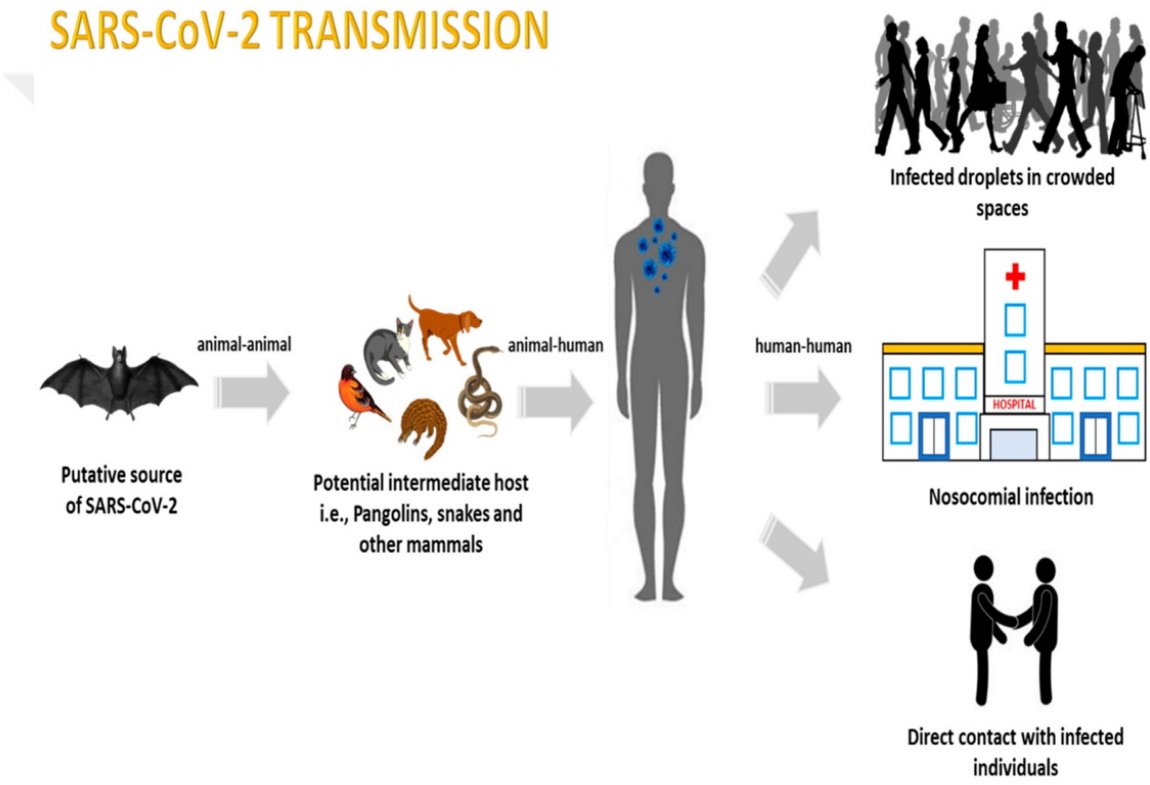
Genel olarak, koronavirüs, influenza virüsü ve HIV gibi RNA virüslerinin, replikasyon mekanizmaları ve viral RNA polimeraz redaksiyon aktivitesinin eksikliği nedeniyle son derece yüksek mutasyon oranlarına sahip oldukları bilinmektedir (35,36). Mutasyonlar evrimin yapı taşlarıdır ve virüse faydalı olan gelişmiş virülans, adaptasyon ve evrimleşebilirlik gibi özellikler için doğal seçilime izin verir (37). Lu ve arkadaşları (27) tarafından yapılan filo genetik bir çalışmaya göre, SARS-CoV-2nin Ç inin Hubei Eyaleti, Wuhandaki Huanan Güney Çin Deniz Ürünleri Pazarında satılan yarasalardan tür bariyerini aştığı bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada, Yunnandaki yarasalardan toplanan SARS benzeri yarasa korona virüsleri RaTG13 (%96,2) ile SARS-CoV (%79) veya MERS-CoV (%51,8) arasında daha yüksek COVİD-19 genomik sekans benzerliği tespit edilmiş, böylece yarasaların COVİD-19 un birincil kaynağı olduğu öne sürülmüştür.

2.2. KORONAVİRÜS BULAŞ YOLLARI

2.2.2. Hayvandan İnsana Bulaş

COVİD-19 bulaşmasının yarasalardan kaynaklandığı tespit edilmiştir, ancak Çinin Hubei eyaleti, Wuhan şehrindeki yerel deniz ürünleri pazarından potansiyel olarak elde edilen diğer ara hayvanlar yoluyla insanlara bulaşmış olabilir (47). Xiao ve arkadaşları (48) tarafından yapılan bir çalışmada, COVİD-19 un insanlara bulaşması için her zaman bir ara konağın bulunması gerektiği, çünkü yarasa kaynaklı

CoVların insanları nadiren enfekte ettiği belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca Çin ve Malaya yabani pangolinlerinin COVİD-19 benzeri koronavirüsler için test edildiği ve çoğunun pozitif çıktığı bildirilmiştir. Kapsamlı bir analizden sonra, Pangolin-CoVun spike proteinindeki tek bir reseptör bağlayıcı alanın (RBD) COVİD-19'unkinden sadece bir amino asitte küçük bir farklılığa sahip olduğunun tespit edildiğini vurgulamak önemlidir. Bu veriler ayrıca COVİD-19'un potansiyel olarak insanlara bulaşmadan önce Pangolin-CoV ve Bat-nCoV arasındaki viral rekombinasyondan kaynaklanmış olabileceğini göstermiştir .(58)



Şekil 1: COVİD-19 Bulaşma yolları

2.2.2. İnsandan İnsana Damlacık Teması Yoluyla Bulaş

İnsandan insana bulaşmanın ana şeklinin enfekte bir birey tarafından dışarı atılan solunum damlacıkları yoluyla gerçekleştiği artık kabul edilmektedir; dolayısıyla, öksürme ve hapşırma COVİD-19'u havadan bulaştırarak enfekte olmayan bireyleri hastalığa yakalanma riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır (51,52). Ek olarak, veriler COVİD-19 bulaşmasının fomit bulaşması olarak da bilinen kontamine cansız nesnelerle temas sonucu da meydana gelebileceğini göstermiştir (56)

2.2.3. Nazokomiyal Kaynaklı Bulaş

Hastanelerin, çok sayıda enfekte bireye ev sahipliği yapmaları nedeniyle ikincil COVİD-19 bulaşma kaynaklarından biri olduğu bilinmektedir (54). COVİD-19 bulaşması durumunda, COVİD-19 hastalarının bakıldığı hastane odalarındaki viral kontaminasyon başka bir bulaşma şekli olarak bildirilmiştir. Santarpia ve arkadaşları (55) tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada, COVİD-19 pozitif hastaların koğuşlarından yüzey örnekleri viral RNA kanıtı için toplanmış ve tuvalet gibi ortak eşyaların yanı sıra hava örneklerinin COVİD-19 için pozitif test edildiği bulunmuştur (53,55). Bu çalışmada alınan çeşitli numuneler arasında, elde edilen en yüksek havadaki viral konsantrasyonlar, bir burun kanülü aracılığıyla oksijen alan hastalardan kaynaklanmıştır ve sonuçlar litre hava başına 19.17 ve 48.22 virüs kopyasıdır (55).

2.2.4. Fekal -Oral Bulaşma

COVİD-19 sindirim sistemi içinde çoğalma kabiliyetini ve fekal-oral bulaşma yolu potansiyelini göstermektedir COVİD-19 hastalarının verilerinin analizi, hastalığı olan hastaların %17,6'sında gastrointestinal semptomlar olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, solunum numuneleri negatif çıksa bile hasta dışkı numunelerinin %48,1'inde virüs RNA testi pozitif çıkmıştır.

2.3. KORONAVİRÜS VE KLİNİK SEMPTOMLAR

Bilinen yedi H-CoV suşunun solunum yolu hastalığına neden olma potansiyeli hafif ile şiddetli arasında değişmektedir (47). Her bir H-CoV için inkübasyon süresi, klinik tablo ve vaka ölüm durumu değişkenlik gösterebilmektedir.

En yaygın şikâyetler ateş, öksürük ve nefes darlığı olup daha az sıklıkla ishal gibi gastrointestinal semptomlar görülür (48,49). İleri yaş grubu (65 yaş ve üzeri), daha yüksek oranda komorbidite nedeniyle ciddi COVİD-19 enfeksiyonu geliştirme açısından daha yüksek risk altındadır (49). Bununla birlikte, çok daha düşük sıklıkta da olsa, daha genç yetişkinler de ağır hastalık nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. Çocukların semptomatik enfeksiyon geliştirme olasılığı daha düşüktür ve şiddetli hastalığa daha az yatkındırlar (51).

COVİD-19 belirtilerinin hastalarda büyük farklılıklar gösterdiği ve farklı hastalar arasında tutarsız olduğu ortaya çıkmıştır. Bu hastalığın özelliği, belirli süreler boyunca tespit edilmeden latent olarak kalmasıdır. Gözlemlenen birçok vakada COVİD-19 nazofaringeal-balgam örneklerinde tespit edilememiştir. Hastanelerin hastaları uzun süreler boyunca tutması zor olsa da her hastaya birden fazla test yapılması ve en ufak belirtiler için bile izlenmesi çok önemli hale gelmiştir COVİD-19 şiddetini öncelikle solunum sıkıntısı şeklinde gösterdiğinden, abdominal sıkıntı gibi diğer semptomlar başka nedenlerden kaynaklandığı için göz ardı edilebilmiştir.

Ayrıca, hastalığın erken seyri sırasında belgelenen tat alma ve koku alma bozuklukları bildirilmiştir (52). Ek olarak, enfekte hastalarda eritematöz döküntüler ve ürtiker gibi kutanöz belirtiler de bildirilmiştir (53). COVİD-19 ayrıca kardiyovasküler sistem tutulumu ile de ilişkilendirilmiştir (54-56). Ayrıca, hastalar tarafından baş ağrısı, bilinç durumu değişikliği, baş dönmesi ve akut serebrovasküler hastalık gibi nöro-mantıksal belirtiler de sergilenmiştir (57). COVİD-19'daki karaciğer hasarı ile ilgili olarak, ilaca bağlı hepatotoksisite ve sitokin gibi immün aracılı hasar gibi çoklu nedenler fırtınasının rol oynadığı öne sürülmüştür (58). Venöz ve arteriyel trombotik olayların gelişimi incelendiğinde, venöz tromboembolik olayların çoğunun pulmoner emboli olduğu görülmüştür (59). COVİD-19'un neden olduğu inflamasyonun bir sonucu olduğu düşünülen Çocuklarda Multisistem inflamasyon Sendromu (MIS-C) olarak adlandırılan bir hastalıkla başvuran çocukların sayısında da artış olduğu

bildirilmiştir (60,61). Son olarak, oftalmolojik tutulum seyrek olmakla birlikte, çoğunlukla oküler ağrı, kızarıklık ve foliküler konjonktivit şeklinde belgelenmiştir.

2.4. KORONAVİRÜS TEŞHİSİ

2.4.1. Gerçek Zamanlı Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT_PCR)

Viral RNAyı çıkarmak için klinik örnekler nazofaringeal sürüntülerden elde edilir ve daha sonra jel elektroforezi yoluyla çoğaltılan ve tespit edilen bir tamamlayıcı DNA oluşturmak için tüm gerekli malzemeleri içeren ana reaksiyon karışımı ile otomatik bir termosiklörde RT-PCRye tabi tutulur (17). Bununla birlikte, bu geleneksel teknik zaman alıcıdır ve tanı için yüksek vasıflı uzmanlığa sahip iyi donanımlı laboratuvar ortamları gerektirir. Değişen sayıda gen hedefine ve farklı hedef bölgelere dayanan birçok ticari ve kurum içi test geliştirilmiştir. COVİD-19-RdRp/ Hel RT-PCR tahlili gibi RT-PCR tahlilini geliştirmek için kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. (52,6)

2.4.2. Radyolojik Testler

Klinisyenlerin akciğerlerdeki radyolojik değişiklikleri gözlemlemesini ve akciğer lezyonlarını teşhis etmesini sağlar. COVİD-19dan etkilenen bir hastanın BT taramasının tipik paterni, konsolidasyonu buzlu cam opasitesi, bilateral yamalı gölgelenme ve nadir plevral efüzyon ve lenfadenopati ile periferik dağılım gösterir. Enfeksiyonun ilerleyen aşamalarında, akciğerlerin konsolidasyonu lezyonların absorpsiyonunu artırır. COVİD-19 testinin duyarlılığının, RT-PCR ve Göğüs BT taramasının bir araya getirilmesiyle önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (51) .

2.5. SERUM ALBUMİN

2.5.1. Albümin Tanımı ve Yapısı

Albümin, plazmada dolaşımda en fazla bulunan proteindir. Sağlıklı insanlarda plazmanın toplam protein içeriğinin yarısını (3,5 g/dl ila 5 g/dl) temsil eder. Albümin karaciğer hepatositleri tarafından sentezlenir ve günde yaklaşık 10 mg ila 15 mg

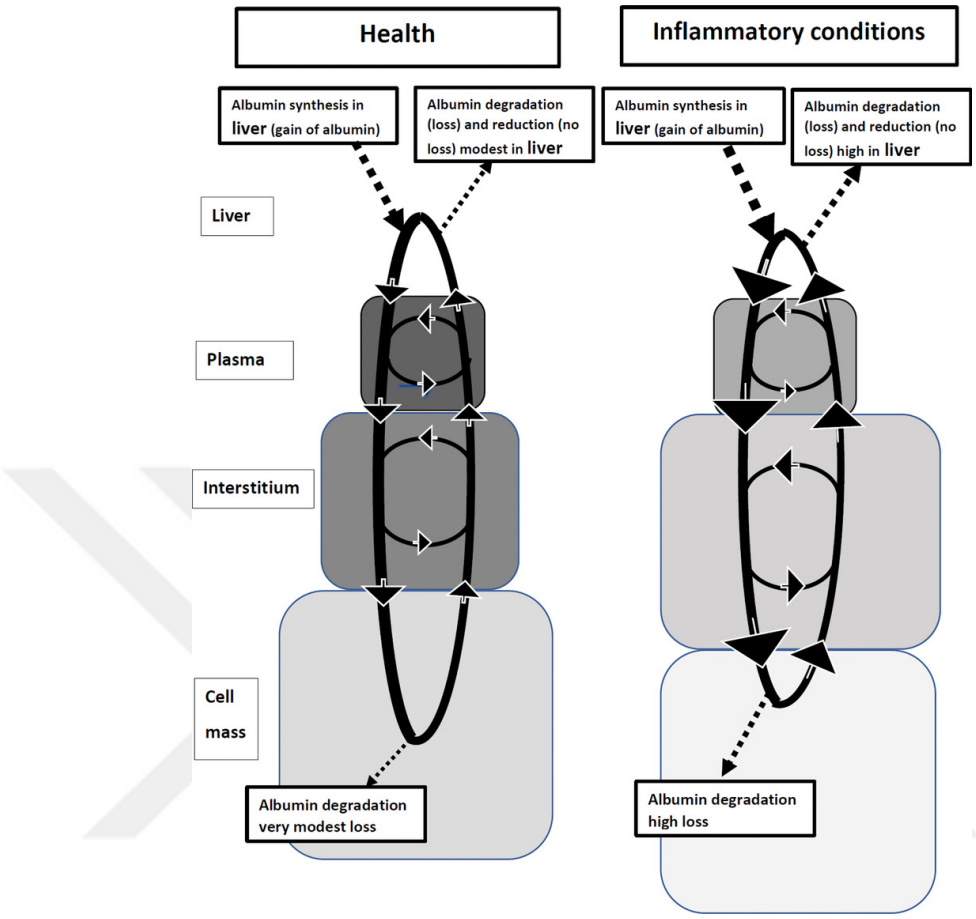
oranında hızla kan dolaşımına atılır. Karaciğerde çok az albümin depolanır ve çoğu hızla kan dolaşımına atılır. İnsanlarda serum albümini, plazma onkotik basıncının önemli bir modülatörü ve endojen ve eksojen ligandların taşıyıcısı olarak işlev görür. Klinik tıpta, serum albümini standart serum laboratuvar testleri ile ölçülebilir ve bu ölçüm bireysel bir hastanın beslenme durumu için bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Albümin aynı zamanda, özellikle travma (ör. hipovolemik şok) veya büyük hacimli parasentez ortamında sıvı laboratuvar değeri olarak serum albümini, hastaların karaciğer fonksiyonları veya tüm vücut homeostazı için hayati önem taşıyan proteinleri ve faktörleri biyosentezleme becerileri hakkında klinisyenlere yardımcı olabilir (50).

Albüminin en önemli özelliği, inanılmaz çeşitlilikteki ligandların geri dönüşümlü olarak bağlayabilmesidir. Tüm albüminlerin dizileri, bir dizi üçlü olarak tekrar eden benzersiz bir disülfid çift döngü düzenlemesi ile karakterize edilir. Albümin, AFP ve G kompleman (Gc) proteini olarak da bilinen D vitamini bağlayıcı proteini (DBP) içeren çok genli bir protein ailesine aittir. AFP, albüminin fetal karşılığı olarak kabul edilse de bağlanma özellikleri farklıdır ve AFPnin fetal gelişim için önemli olan bazı bilinmeyen ligandlar için daha yüksek bir afiniteye sahip olabileceği öne sürülmektedir. Alan yapısı ve disülfitlerin düzeni, yüzey yükü dağılımı ve albümin molekülünün konfirmasyonla esnekliği tanımlanmıştır. Küçük organikler, uzun zincirli yağ asitleri ve metaller de dahil olmak üzere, albümin molekülü üzerindeki çoklu bölgelere liganda bağlanmasının özelliği açıkça tanımlanmıştır (49).

2.5.2. Albüminin Fonksiyonları

Onkotik basıncın düzenlenmesi, endojen ve eksojen bileşiklerin bağlanması ve taşınması ve antioksidan işlevler oldukça çeşitli işlevlerden oluşur. Tüm bu işlevlerde tek bir molekül yer alır: albümin. Oksidatif stresin sepsis, son dönem böbrek hastalığı veya karaciğer yetmezliği gibi kritik klinik durumların patogenezinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Albüminin oksidatif hasarı onun işlevini bozabilir (50).

2.5.2.1. Kolloid Ozmotik Basınca Etkisi



https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jpen.1451

Albüminin moleküler ağırlığı (66,5 kD), gama globulinin (160 kD) yarısından azdır; dolayısıyla albüminin gram başına ozmotik aktivitesinin gama globülininkinin yaklaşık 2,3 katı olduğu tahmin edilmektedir. Ek olarak, albüminin yüksek negatif yükü bağlanmaz ancak sodyum iyonlarını kendi alanında tutar (Gibbs-Donnan etkisi), bu da albüminin içsel ozmotik aktivitesini yaklaşık %50 oranında artırır. Net sonuç, albüminin normal plazmanın kolloidal ozmotik aktivitesinin yaklaşık %80'ini sağlaması ve CP düştükçe globülinlerdeki artışların normal kolloidal ozmotik basıncı korumak için yetersiz olmasıdır.

2.5.2.2. Bağlayıcı ve Taşıyıcı olma Özelliği

Güçlü negatif yüküne rağmen albümin, bilirubin ve uzun zincirli yağ asitleri gibi hidrofobik organik anyonlar ve kalsiyum ve magnezyum gibi iki değerli (ancak

tek değerli olmayan) katyonlar dahil olmak üzere hem pozitif hem de negatif yüklü bileşiklerin geniş bir dizisini bağlar. Albümine bağlanan önemli bileşikler arasında çok çeşitli ilaçlar, safra asitleri, bakır, çinko ve hatta D vitamini ve tiroksin gibi spesifik serum bağlayıcıları olan bileşikler yer alır. Albümin bağlanması, bileşiklerin serbest konsantrasyonunu azaltır, böylece biyolojik aktivitelerini, dağılımlarını ve temizlenme hızlarını sınırlandırır. Konjuge olmayan bilirubin gibi bazı bileşikler için bu bağlanma çok güçlü biçimde olur.

2.5.2.3. Antioksidan Özelliği

Albümin, normal plazmadaki toplam antioksidan etkinin %50'den fazlasını sağlar. Bu aktivite, hipokloröz asit ve nitrik oksit dahil olmak üzere çeşitli oksijensiz radikalleri temizlediği gösterilen albüminin bol miktarda indirgenmiş sülfhidril gruplarının yarattığı bir etki olarak kabul edilmiştir. Bu doğal antioksidan aktiviteye ek olarak albümin, güçlü bir antioksidan olan konjuge olmayan bilirubin de bağlar. Bu antioksidan aktivitenin, plazma konjuge olmayan bilirubin konsantrasyonu ile birçok hastalık durumunun morbidite ve mortalite arasındaki güçlü ters korelasyondan sorumlu mekanizma olduğu varsayılmaktadır

2.6. HİPOALBUMİNEMİ-COVİD İLİŞKİSİ

Albüminin akut faz yanıtı özelliği, vücut içindeki fizyolojisi göz önüne alındığında vasküler geçirgenliğe bağlı olmakla birlikte böbrek veya karaciğer hastalığına bağlı geliştiği düşünülmektedir.(9)

Hipoalbüminemi, COVİD-19'lu hastalarda epitel-endotel hasarının ciddiyet belirteci olarak kullanılabilir. Pulmoner kapiller sızıntı sendromunun COVİD-19 patogenezinde önemli bir rol oynadığına ve potansiyel bir terapötik hedef olabileceğine görüşler vardır (4)

COVİD-19 genellikle birbirini izleyen evrelerden (viral yanıt evresi, pulmoner evre ve hipereinflamasyon evresi ile erken enfeksiyon) geçerek ilerler (2). En şiddetli klinik tabloda COVİD-19, çoğunlukla düzensiz bir inflamatuar yanıt nedeniyle hafif pnömoniden, ARDS'ye kadar değişen progresif hipoksemik solunum yetmezliğine neden olur (3, 4). Hiperinflamasyon aşamasında, birçok pro-inflamatuar sitokin, kemokin ve mediatörün (IL-6, IL- 1b, TNF-a, G-CSF, MIP -a gibi) periferik kanda

önemli ölçüde arttığı ve muhtemelen sadece solunum hasarında değil, aynı zamanda çoklu organ yetmezliğinde de önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu moleküller, özellikle COVİD-19 hücre girişi için işlevsel reseptör olan ACE-2 yüksek ekspresyonuna sahip bölgelerde kayda değer hasara neden olarak 'viral sepsis' olarak adlandırılan klinik tabloya yol açmaktadır (5, 6). Otopsi çalışmaları sayesinde, bronşiyal ve tip 2 alveoller epitel hücrelerinde viral partiküllerin elektron mikroskobu ile tanımlanmasıyla doğrudan viral hasar da doğrulanmıştır

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. OLGULAR

3.1.1. Olgu Grubunun Seçimi

Çalışmamızda, SBÜ Haydarpaşa Numune SUAM COVİD-19 pandemi kliniklerinde 01.02.2020-2021 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen 932 hasta taranmıştır. Çalışmanın kriterlerini karşılamayan 624 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma yaşları 20 ile 91 yıl arasında değişmekte olan, 112' si(%74,6) erkek ve 96'sı(%26,4) kadın olmak üzere toplam 208 olgu ile yapılmıştır

Veriler retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların verileri geriye dönük olarak hasta dosyaları ve hastanenin elektronik sistemi kullanılarak incelenmiş olup; hastaların yaş, cinsiyet, yatış süreleri, kronik hastalıkları, takipleri sırasında bakılan vital bulguları, YBÜ ihtiyaçları, mortaliteleri, serum albümin, total protein, hemoglobin, lökosit ve nötrofil sayıları CRP düzeyleri, D-dimer, troponin, kreatinin Health İnformation System (HİS) kullanılarak kaydedilmiştir. Hastalar SA seviyelerine göre iki gruba ayrılmıştır. SA değeri <3,5 gr/dl altında olan hastalar hipolbüminemi grubu, ≥3.5g/dl ve üzeri olan hastalar normoalbüminemi grubunu oluşturmuştur. Gruplar arası hastanede yatış süresi, hastane içi mortalite, YBÜ ihtiyaçları karşılaştırılmıştır.

3.1.2. Dahil Etme Kriterleri

18 yaş ve üzeri yaşlarda, 01.02.2020-2021 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa Numune SUAM pandemi servislerinde ve YBÜ'de yatan hastalardan, ilk 24 saat içinde SA değeri bakılmış ve COVİD- 19 PCR testi pozitif hastalar dahil edilmiştir.

3.1.3. Hariç Tutma Kriterleri

1. Yatışının ilk 24 saatinde serum albümin seviyesi bakılmayan hastalar

2. COVİD-19 PCR testi negatif olan hastalar

3. Gebe hastalar

4. Yatışından önce son 3 ay içinde kan, kan ürünü transfüzyonu ve albümin replasamanı yapılmış hastalar

5. Kronik karaciğer hastalığı olanlar

6. Nefrotik sendromu ve kronik böbrek hastalığı olan hastalar

7. Maligniteli hastalar

8. Kendi isteğiyle hastaneden ayrılan hastalar

3.2. YÖNTEMLER

Hastaların test parametreleri Abbott Architect'in reaktifleri kullanılarak çalışmanın yapıldığı hastanemizin biyokimya laboratuvarında enzimatik, kolorimetri ve kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemleriyle Abbott Architect Ci 4100 (Architect-Aeroset-Abbott Diagnostics, IL, USA) cihazında ölçüldü. Tam kan sayımı parametreleri ise empedans ve kolorimetri yöntemlerle Mindray BC-5800 (Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China) cihazında ölçüldü. Cihazlarda çalışılan testler ve yöntemleri aşağıda belirtilmiştir:

- Albümin: Bromcresol Green-Boya bağlama yöntemi
- Total Protein: Biüret Yöntemi
- CRP: İmmünotürbidimetrik yöntem
- Lökosit sayısı: Elektriksel empedans yöntemi
- Hemoglobin: Kolorimetrik yöntem
- Trombosit sayısı: Elektriksel empedans yöntemi

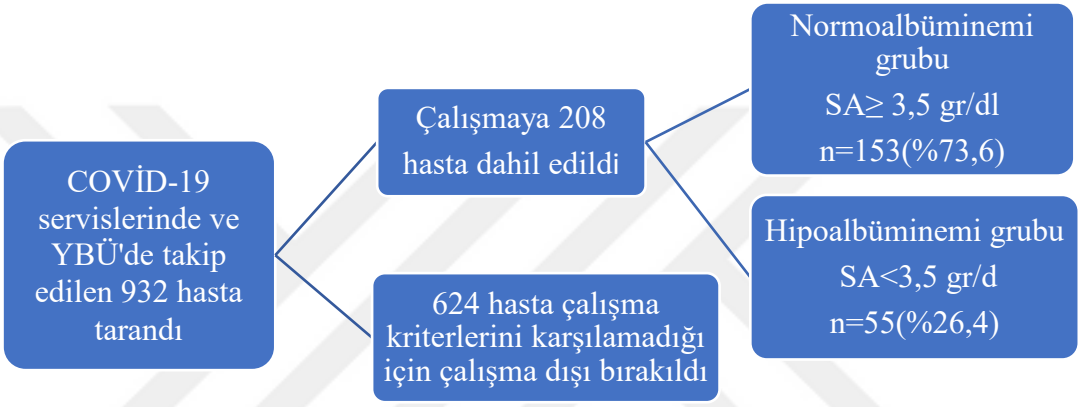
Hastaların komorbidite skorları Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) kullanılarak hesaplandı. CKİ'ye göre komorbidite skoru, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik pulmoner hastalık, peptik ülser hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler hastalık, diabetes mellitus, karaciğer hastalığı (hafif derecede), bağ doku hastalığı, damansa 1 puan, diabetes mellitus (uç organ hasarının eşlik ettiği), renal hastalık (orta veya ağır derecede), hemipleji, non metastatik solid tümör, lösemi, lenfoma, multipl myeloma 2 puan, karaciğer hastalığı (orta veya ağır derecede) 3 puan, metastatik solid tümör ve Acquired Immune Deficiency Syndrome (AİDS) 6 puan verilerek hesaplandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 25 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapir Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağcılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirild

4. BULGULAR

Çalışmamız SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM COVİD-19 servislerinde ve YBÜ 'de 01.02.2020-2021 tarihleri arasında takip edilmiş olan 932 hasta taranmış olup dışlama kriterleri ve eksik veri nedeniyle 624 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamıza 208 hasta dahil edilmiştir. Dahil edilen hastalardan SA düzeyi 3,5 gr/dl ve üzeri olanlar normoalbüminemi grubunu 153 kişi (%73,6), hipolbüminemi grubunu 55 kişi (%26,4) oluşturmuştur.



Şekil 2: Çalışmanın albümin düzeyine göre akış şeması

Çalışmaya dahil edilen 208 hastanın 112'si(%53) erkek 96' sı (%47) kadın cinsiyet oluşturmaktaydı. SA seviyesi 1,8-4,6 gr/dl arasında değişmekte olup ortalama SA seviyesi 3,8 gr/dl olarak bulunmuştur. Yatış süresi 1ile 47 gün arasında değişmekte olup ortalama yatış süresi 8 gün olarak bulundu. Hastaların yaşı 20 ile 91 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 56 yıl olarak bulundu. (Tablo.1)

Tablo 1: Çalışmanın Tanımlayıcı İstatistik Tablosu

Ortalama serum albümin düzeyi (gr/dl)	3,8 gr/dl (1,8-4,6)
Yatış süresi(gün)	8 (1-47)
Yaş(yıl)	56 (20-91)
Kadın	96(%47)
Erkek	112(%53)

Hipoalbüminemi ve normoalbüminemi grubu hastanede yatış süresi bakımından karşılaştırıldığında; hipolbüminemi grubunda hastane yatış süresi 2-47 gün arasında değişmekte olup ortalama yatış süresi 12 gün bulunurken; normoalbüminemi grubunda hastane yatış süresi 1-32 gün arsında değişmekte olup ortalama yatış süresi 7,5 gün olarak bulunmuştur. Yapılan ikili karşılaştırmalarda her iki grup arasında p değeri <0,001 bulunmuştur. P değeri <0,05 olup istatiksel olarak iki grup arasında yatış süresi bakımından anlamlı fark mevcuttur. (Tablo.2)

Tablo 2: Çalışmanın hipolbüminemi ve normoalbüminemi olan grup arasında hastane yatış süresi bakımından karşılaştırılması.

Serum albümin (gr/dl	**<3,5 gr/dl**	**≥3,5 gr/dl**	**p**
Yatış süresi (gün)	12(2-47)	7,5(1-32)	**<0,001***

*p<0,05 | OR: Odds ratio | Model p<0,001

Çalışmaya dahil edilen 208 hastanın 187'si(%89,9) sağ kalımla sonuçlanırken,21 (%10,1) hasta vefat etmiştir.(Tablo.3)

Tablo 3: Çalışmanın mortalite durumuna göre tanımlanması

Sağ	187(%89,9)
Eksitus	21(%10,1)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan sağ kalan grupta serum albümin düzeyi 1,8 gr/dl ve 4,6 gr/dl arasında değişmekte olup ortalama serum albümin düzeyi 3,87 gr/dl bulunmuştur. Eksitus olan hastalarda ise serum albümin düzeyi 2,1 gr/dl ve 4 gr/dl arasında değişmekte olup ortalama serum albümin düzeyi 3,2 gr/dl bulunmuştur. Yapılan bu ikili karşılaştırma sonucuna göre p değeri <0,001 olup istatiksel açıdan yüksek düzeyde anlamlıdır.

Tablo 4: Çalışmanın serum albümin ortalamasına göre sağ kalım ve eksitus olan grupla karşılaştırılması.

	Sağ	Eksitus	p
Serum albümin(gr/dl)	3,87(1,8-4,6)	3,2(2,1-4)	**<0,001***

*p<0,05 | OR: Odds ratio | Model p<0,001

Yapılan ikili karşılaştırmalarda hipolbüminemi grubunda eksitus ile sonuçlanan 12 hasta (%21,8) iken; normoalbüminemi grubunda eksitus ile sonuçlanan 9 hasta (%5,9) olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak p değeri <0,001 bulunmuş olup her iki grup arasında yüksek düzeyde anlamlı fark bulunmuştur. (Tablo.5)

Tablo 5: Çalışmanın albümin düzeyine göre sağ kalım açısından karşılaştırılması

Serum albümin(gr/dl)	**Sağ**	**Eksitus**	**Toplam**	**Ki-kare**	**p**
≥3,5 gr/dl	144(%94,1)	9(%5,9)	153(100)	11,319	**<0,001***
<3,5 gr/dl	43(%78,2)	12(%21,8)	55(100)		

*p<0,05 | OR: Odds ratio | Model p<0,001

Çalışmamıza alınan 208 hastadan ilk başvurusunda veya hastaneye yatışında YBÜ'de takip edilen 24 hasta bulunmaktaydı**.**24 hastadan 18'inin (%75) eksitus; 6 (%25) hastanın da sağ kaldığı bulundu. Eksitus olan hastalardan 11'inin(%68,8) hipoalbüminemisi mevcut olup bu oran normoalbüminemi olan grupta 7 hastaydı (%87,5). Hipoalbüminemisi olan hastalarda YBÜ'ye giden hasta sayısı ve mortalite diğer gruba oranla daha fazlaydı. Her iki grup istatiksel olarak karşılaştırıldığında hipolbüminemi olan grupta YBÜ 'ye gidiş ve mortalite oranları diğer gruba oranla anlamlı bir fark bulunmadı(Tablo.6)

Tablo 6: YBÜ yatışı olan hastalar arasında albümin düzeyine göre sağ kalım -eksitus açısından karşılaştırma

Albümin(gr/dl)	Sağ	Eksitus	Toplam	p
≥3,5 gr/dl	1(%12,5)	7(%87,5)	8	0,617
<3,5 gr/dl	5(%31,3)	11(%68,8)	16	

*p<0,05 | OR: Odds ratio | Model p<0,001

Yapılan ikili karşılaştırmalarda YBÜ'de bulunan hastalardan non invaziv mekanik ventilasyon (NİMV) ihtiyacı duyan hipoalbüminemisi olan 16 hastadan 2 hasta (%12,5) bulunurken; normoalbüminemi olan gruptaki hiçbir hastanın NİMV ihtiyacı olmadığı görüldü. İstatiksel açıdan her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (p<0,05 p=0,794)(Tablo.7)

Tablo 7: YBÜ yatışı olan hastalar arasında albümin düzeyine göre NİMV ihtiyacı açısından karşılaştırma

Albümin(gr/dl)	**NİMV (-)**	**NİMV (+)**	**TOPLAM**	**p**
≥3,5 gr/dl	**8(100)**	**0(0)**	8	0,794
<3,5 gr/dl	**14**(%87,5)	**2**(%12,5)	16	

*p<0,05 | OR: Odds ratio | Model p<0,001

Serviste takibinin ilk 24 saatinde ölçülen ateş ölçüm değeri 35,8° ile 39,8° arasında değişmekte olup ortalama ölçülen ateş değeri 36,6°, nabız değeri 56 atım/dk. ile 124 atım/dk. arasında değişmekte olup ortalama nabız değeri 85 atım/dk., SKB 69 mmHg ve 170 mmHg arasında değişmekte olup ortalama SKB 124 mmHg, DKB 45 ile 113 mmHg arasında değişmekte olup ortalama DKB 76,5 mmHg dir .(Tablo.8)

Tablo 8: Çalışmanın Vital Bulgulara Göre Tanımlanması

Ateş (°C)	36,6 (35,8-39,8)
Nabız (atım/dk)	85 (56-124)
SPO2(%)	96 (56-132)
SKB (Mm/Hg)	124 (69-170)
DKB (Mm/Hg)	76,5 (45-113)

Gruplar arasında servis takibinin ilk 24 saatinde ölçülen vücut sıcaklığı nabız, SKB ve DKB arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, Hipoalbüminemi ve normoalbüminemi grubu arasında Spo2 değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (p<0,001 p<0,05)(Tablo.9)

Tablo 9: Çalışmanın hipolbüminemi ve normoal büminemi olan gruplar arasında vital bulgular açısından karşılaştırılması

Vital Bulgular	Albümin <3,5 gr/dl	Albümin ≥3,5 gr/dl	p
Ateş(°C)	36,6(35,8-39,1)	36,6(36-39,8)	0,142
Nabız (atım/dk)	88(56-124)	84(60-117)	0,185
SPO2(%)	95 (74-99)	97 (56-132)	**0,001***
SKB(mm/Hg)	130(100-168)	121(69-170)	0,062
DKB(mm/Hg)	80 (45-113)	75 (51-110)	0,174

*p<0,05 | OR: Odds ratio | Model p<0,001

Çalışmada olguların laboratuvar değerleri incelendiğinde

- Pozitif akut faz reaktanı olan CRP değeri 0, 2 ile 29 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama CRP değeri 3 ± 5,78 mg/dl 'ydi,
- LDH değeri 103 ile 874 U/L arasında değişmekte olup ortalama LDH değeri 257±3,49U IU/L, procalsitonin değeri 0 ile 2,9 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama procalsitonin değeri 0,005 ng/ml
- D-dimer değeri 30 ile 6013 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama d-dimer değeri 578,5 ng/ml
- BUN değeri 6 ile 48 mg/dl arasında değişmekte olup ortalama BUN değeri 14 mg /dl, kreatin değeri 0,3 ile 2,3 arasında değişmekte olup ortalama değeri 0,83 mg/dl
- ALT değeri 6 ile 183 IU/L arasında değişmekte olup ortalama ALT değeri 22 IU/L, AST değeri 11 ile 109 IU /L arasında değişmekte olup ortalama ALT değeri 25 IU /L dir. Total protein değeri 5 ile 7,1 gr/dl arasında değişmekte olup ortalama değeri 6,8 gr/dl dir
- Beyaz küre değeri 1200 ile 22040/mm^3 arasında olup ortalama beyaz küre değeri 5605/mm^3,Nötrofil değeri 460 ile 20039 / mm^3 arasında değişmekte olup ortalama değeri 3625 / mm^3 lenfosit değeri 180 ile 3890 / mm^3 arasında değişmekte olup ortalama değeri 1385 / mm^3 ,hemoglobin değeri 7,2 gr/dl ile 16,9 gr/dl arasında değişmekte olup ortalama hemoglobin değeri 13,1 gr/dl dir, Trombosit değeri 54000 / mm^3 ile 520000 / mm^3 arasında değişmekte olup

ortalama trombosit değeri 197,5 000 / mm³, ferritin değeri 5,7 ml/ng ile 4676 ml/ng arasında değişmekte olup ortalama ferritin değeri 335 ml/ng

- INR değeri 0,8 ile 3,14 arasında değişmekte olup ortalama INR değeri 1 olarak bulunmuştur.(Tablo.10)

Tablo 10: Çalışmanın Laboratuvar Bulgulara Göre Tanımlanması

CRP (mg/dl)	3 (0,2-29)
LDH(IU/L)	257 (103-874)
Prokalsitonin (ng/ml)	0,005 (0-2,9)
D-dimer (ng/ml)	578,5 (30-6013)
BUN (mg/dl)	14 (6-48)
Kreatinin (mg/dl)	0,83 (0,3-2,3)
ALT (IU/L)	22 (6-183)
AST(IU/L)	25 (11-109)
T.protein (gr/dl)	6,8 (5-71)
Beyaz küre (/ mm³)	5,605 (1,2-22,04)
Nötrofil (/ mm³)	3,625 (0,46-20,39)
Lenfosit (/ mm³)	1,385 (0,18-3,89)
Hemoglobin (gr/dl)	13,1 (7,2-16,9)
Platelet(/ mm³)	197,5 (54-520)
Ferritin (ml/ng)	335 (5,7-4676)
INR	1 (0,18-3,14)

Hipoalbüminemi ve normoalbüminemi grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda

CRP değerini ortalaması hipolbüminemi grubunda 7.9 gr/dl iken; normoalbüminemi grubundaki ortalama değer 1,8 gr/dl olup ilk grupta CRP değeri daha yüksektir. İkili yapılan karşılaştırmalarda istatiksel açıdan ($p < 0,001$, $p < 0,05$) anlamlı bulunmuştur..

LDH değerinin ortalaması hipolbüminemi grubunda 280 IU/L, normoalbüminemi grubunda 238 IU/L bulunmuştur. İlk grupta LDH değeri daha yüksektir. İkili yapılan karşılaştırmalarda istatiksel açıdan ($p < 0,001$, $p < 0,05$) anlamlı bulunmuştur.

D-dimer ortalaması hipolbüminemi grubunda 925 IU/L, normoalbüminemi grubunda 238 IU/L bulunmuştur. İlk grupta D-dimer değeri daha yüksektir. İkili yapılan karşılaştırmalarda istatiksel açıdan ($p < 0,001$, $p < 0,05$) anlamlı bulunmuştur.

BUN ortalaması hipolbüminemi grubunda 15 mg/dl iken; normoalbüminemi grubunda 13 mg/dl bulunmuştur. İlk grupta BUN değeri daha yüksektir. İkili yapılan karşılaştırmalarda istatiksel açıdan ($p < 0,042$, $p < 0,05$) anlamlı bulunmuştur.

Total Protein düzeyi ortalaması hipolbüminemi grubunda 6,3 gr/dl bulunurken; normoalbüminemi grubunda 7 gr/dl bulunmuştur. İlk grupta Tprot değeri daha düşük çıkmıştır. İkili yapılan karşılaştırmalarda istatiksel açıdan
($p < 0,042$, $p < 0,05$) anlamlı bulunmuştur.

INR düzeyi ortalaması; hipolbüminemi grubunda 1,06 bulunurken; normoalbüminemi grubunda 1 bulunmuştur.
Her iki grup arasında istatiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0,001$ $p<0,05$

ALT ortalaması hipolbüminemi grubunda 20 IU/L iken; normoalbüminemi grubunda 23 IU/L bulunmuştur. AST değeri ortalaması hipolbüminemi grubunda 29 IU/L, normoalbüminemi grubunda 24 bulunmuştur. AST değeri hipolbüminemi olan grupta daha yüksektir. Yapılan ikili karşılaştırmalarda karaciğer fonksiyon testlerinden ALT için istatiksel olarak anlamlı fark bulunmazken AST istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
($p=0,498$ $p<0,05$), AST ($p=0,012$ $p<0,05$)

Grupların tam kan analizinde hipolbüminemi grubunda ortalama nötrofil sayısı 4650/ mm^3, normoalbüminemi grubunda 3300 / mm^3 bulunmuştur. İlk grupta nötrofil sayısı daha yüksektir. Yapılan ikili karşılaştırmalarda nötrofil düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0,001$ $p<0,05$)

Lenfosit düzeyleri arasında hipolbüminemi grubunda ortalama lenfosit değeri 1200/ mm^3, normoalbüminemi grubunda 1470 / mm^3 bulunmuştur. İlk grupta lenfosit değeri daha düşüktür. Yapılan İkili karşılaştırmada istatiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p=0,03$ $p<0.05$)

Her iki grup arasında pozitif akut faz reaktanı olan ferritin değerleri ortalaması incelendiğinde; hipolbüminemi grubunda ferritin değeri 433 ml/ng bulunurken; normoalbüminemi grubunda ferritin ortalama değeri 292 ml/ng bulunmuştur. İlk grupta ferritin değeri daha yüksektir.

Yapılan ikili karşılaştırmalarda her iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. (p=0.002 p<0,05)(Tablo.11)

Tablo 11: Çalışmanın hipolbüminemi ve normoalbüminemi olan gruplar arasında laboratuvar bulgulara göre karşılaştırılması

Laboratuvar Bulgular	**Albümin <3,5 gr/dl**	**Albümin ≥3,5 gr/dl**	p
CRP (mg/dl)	7,9 (0,2-29)	1,8 (0,2-20,9)	**<0,001***
LDH(IU/L)	280 (144-874)	238 (103-620)	**<0,001***
D-dimer (ng/ml)	925 (260-6013)	500 (30-5671)	**<0,001***
BUN (mg/dl)	15 (8-48)	13 (6-36)	**0,042***
ALT (IU/L)	20 (7-89)	23 (6-183)	**0,498**
AST(IU/L)	29 (11-87)	24 (11-109)	**0,012***
T.protein (gr/dl)	6,3 (5,1-71)	7 (5-61)	**<0,001***
Nötrofil(/ mm^3)	4,65 (0,46-20,39)	3,3 (1,3-10,18)	**<0,001***
Lenfosit (/ mm^3)	1,2 (0,18-2,8)	1,47 (0,38-3,89)	**0,003***
Ferritin (ml/ng)	433 (6-4676)	292 (5,7-3720)	**0,002***
INR	1,06 (0,42-1,89)	1 (0,18-3,14)	**<0,001***

Gruplar arasında Charlson Komorbidite indeksine (CKİ) göre ikili karşılaştırma yapıldığında hipolbüminemi grubunda CKİ puan değeri 3, normoalbüminemi grubunda 1 bulunmuştur. Hipoalbüminemi olan grupta normoalbüminemi olan gruba göre CKİ puan ortalaması daha yüksek bulunmuş olup ;istatiksel olarak albümin düzeyi ile arasında negatif korelasyon bulunmaktadır. istatiksel olarak anlamlıdır (p=0,001 p<0,05) (Tablo.12)

Tablo 12: Çalışmanın hipolbüminemi ve normoalbüminemi olan gruplar arasında CKİ'ne göre karşılaştırılması

Serum albümin(gr/dl)	**Albümin <3,5 gr/dl**	**Albümin ≥3,5 gr/dl**		**p**
Charlson indeksi	3 (0-8)	1 (0-7)	2 (0-8)	<0,001*

Hipoalbüminemiyi etkileyen faktörler karşılaştırıldığında yaş, Spo2, CRP, LDH, proc ALT, AST, Total protein Beyaz küre, lenfosit, hemoglobin ferritin düzeyi gibi değerler istatiksel olarak anlamsız bulunurken D- dimer ve nötrofil düzeyi ve hipolbüminemi arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.(Tablo.13)

palb (p=0,008 p<0,05) pneu(p=0,048 p<0,05)

Tablo 13: Hipoalbümüniyi etkileyen faktörler

	B	S.E.	Wald	p
Yaş(yıl)	-0,009	0,025	0,129	0,720
SPO2(%)	-0,016	0,041	0,149	0,699
CRP(gr/dl)	0,052	0,048	1,212	0,271
LDH(IU/L)	-0,001	0,002	0,224	0,636
Prokalsitonin (ng/ml)	0,306	0,771	0,157	0,692
D-dimer(ng/ml)	0,001	0	7,11	**0,008***
ALT(IU/L)	0,023	0,018	1,611	0,204
AST(IU/L)	0,002	0,022	0,01	0,919
Tprot(gr/dl)	-0,066	0,039	2,833	0,092
Beyaz küre(/ mm^3)	-0,473	0,331	2,043	0,153
Nötrofil(/ mm^3)	0,647	0,327	3,902	**0,048***
Lenfosit(/ mm^3)	-0,219	0,559	0,153	0,695
Hemoglobin(gr/dl)	-0,228	0,138	2,746	0,097
Ferritin(ml/ng)	0	0	1,06	0,303
INR	0,58	0,884	0,43	0,512

Sağ kalım ve eksitus durumuna göre yapılan karşılaştırmada her iki grup arasında Albümin düzeyi ve sağ kalım arasında pozitif bir korelasyon mevcut olup istatiksel olarak anlamlıdır Sağ kalanlarda ortalama SA değeri 3,8 gr/dl olurken eksitus

ile sonuçlanan grupta SA düzeyi ortalaması 3,2 gr/dl bulunmuştur. (p=0,001 p<0,05)

Her iki grup arasında CRP değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur sağ kalanlarda CRP ortalama değer 3 mg/dl iken eksitus ile sonuçlanan grupta bu değer 8,3 mg/dl çıkmıştır. (p=0.001 p<0,05)

Her iki grupta LDH değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki mevcut olup sağ kalan grupta ortalama LDH değeri 257 IU/L iken eksitus ile sonuçlanan grupta 298 IU/L bulunmuştur. (p=0,001 p<0,05)

Her iki grupta yapılan ikili karşılaştırmalarda procalsitonin ve D-dimer değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Sağ kalan grupta procalsitonin değeri ortalaması 0,005 ng/ml iken eksitus ile sonuçlanan grupta procalsitonin ortalaması 0,08 ng/ml bulunmuştur.

Sağ kalan grupta D-dimer ortalama değeri 538 µg/L iken eksitus ile sonuçlanan grupta 1456 µg/L bulunmuştur

BUN ölçümleri sağ kalan ve eksitus olan grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. (p=0,005 p<0,05), sağ kalan grupta BUN değeri 13 mg/dl iken eksitus ile sonuçlanan grupta 19 mg/dl bulunmuştur.

AST ölçümleri sağ kalan ve eksitus olan grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark mevcuttur. Sağ kalan grupta ortalama ast değeri 25 IU /L iken eksitus ile sonuçlanan grupta AST değeri ortalaması 38 IU /L ölçülmüştür. (p <0,001 p<0,05)

ALT ölçümleri ile yapılan istatiksel karşılaştırmada her iki grup arasında istatiksel anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,810 p<0,005)

Her iki grup arasında yapılan ikili karşılaştırmada sağ kalan ve eksitus ile sonuçlanan grup arasında beyaz küre değeri ile istatiksel fark bulunmaz iken; nötrofil, lenfosit, hemoglobin ve platelet düzeyi ile arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Sağ kalan grupta ortalama beyaz küre değeri 5,51 bin / mm^3 eksitus ile sonuçlanan grupta 5,78 bin mm3 (p =0,51 p<0,05)

Nötrofil düzeyi ortalaması sağ kalan grupta 3480 /mm3 eksitus olan grupta 4200 /mm3 bulunmuştur. (p=0,033 p<0,05)

Lenfosit düzeyi ortalaması sağ kalan grupta 1430 /mm3 olurken, eksitus ile sonuçlanan grupta 1050 mm3 olarak bulunmuştur. (p=0,008 p<0,05) Her iki grup arasında yapılan ikili karşılaştırmada platelet düzeyleri arasında sağ kalan ve eksitus

ile sonuçlanan grupta istatiksel anlamlı fark bulunmuştur.
(p=0,036 p<0,05) Sağ kalan grupta platelet ortalama seviyesi 200000/mm3 bulunurken eksitus ile sonuçlanan grupta 150000/mm3 olarak bulunmuştur.

Her iki grup arasında yapılan ikili karşılaştırmada ferritin düzeyleri arasında sağ kalan ve eksitus ile sonuçlanan grupta istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (p=0,003 p<0,05); Sağ kalan grupta ferritin düzeyi ortalaması 296 ml/ng iken eksitus ile sonuçlanan grupta bu değer 452 ml/ng olarak bulunmuştur.

Her iki grup arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda kreatinin, total protein, beyaz küre, ınr değerleri arasında sağ kalan ve eksitus ile sonuçlanan hastalar açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.(Tablo.14)

Tablo 14: Sağ kalan ve Eksitus ile sonuçlanan her iki grubun laboratuvar değerleri bakımından karşılaştırılması

	Sağ	Eksitus	Toplam	p
Albümin(gr/dl)	3,87 (1,8-4,6)	3,2 (2,1-4)	3,8 (1,8-4,6)	<0,001*
CRP(gr/dl)	2,4 (0,2-25,3)	8,3 (1,7-29)	3 (0,2-29)	<0,001*
LDH(IU/L)	241 (103-874)	298 (198-640)	257 (103-874)	<0,001*
Prokalsitonin(ng/ml)	0,005 (0-1,45)	0,08 (0,01-2,9)	0,005 (0-2,9)	<0,001*
D-dimer(ng/ml)	538 (30-6013)	1456 (260-5671)	578,5 (30-6013)	<0,001*
BUN(mg/dl)	13 (6-48)	19 (7-44)	14 (6-48)	0,005*
Kreatinin(mg/dl)	0,82 (0,3-2,3)	0,9 (0,59-1,8)	0,83 (0,3-2,3)	0,425
ALT(IU/L)	22 (6-183)	22 (7-82)	22 (6-183)	0,810
AST(IU/L)	24 (11-109)	37 (18-56)	25 (11-109)	0,001*
T.prot(gr/dl)	6,9 (5-71)	6,5 (5,1-8,1)	6,8 (5-71)	0,078
Beyaz küre(/ mm^3)	5,51 (1,2-16,43)	5,78 (3,5-22,04)	5,605 (1,2-22,04)	0,510
Nötrofil(/ mm^3)	3,48 (0,46-14,56)	4,2 (2,5-20,39)	3,625 (0,46-20,39)	0,033*
Lenfosit(/ mm^3)	1,43 (0,18-3,89)	1,05 (0,42-2,49)	1,385 (0,18-3,89)	0,008*
Hemoglobin(gr/dl)	13,3 (7,2-16,9)	12,4 (8,7-14)	13,1 (7,2-16,9)	0,011*
Trombosit(/ mm^3)	200 (67-520)	150 (54-495)	197,5 (54-520)	0,036*
Ferritin(ml/ng)	296 (5,7-4676)	452 (65-2759)	335 (5,7-4676)	0,003*
INR	1 (0,18-3,14)	1,01 (0,8-1,3)	1 (0,18-3,14)	0,708
Troponin(ng/ml)	0,004 (0-0,1)	0,012 (0-2,39)	0,004 (0-2,39)	<0,001*

*p<0,05 | OR: Odds ratio | Model p<0,

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda COVİD-19 ön tanısıyla pandemi servislerinde ve YBÜ'de takip edilen toplam 932 hasta tarandı, 624 hasta çalışma kriterlerini karşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı.

hastaların hipolbüminemi sıklığı, SA düzeyleri ile hastane içi mortalite, hastanede yatış süresi, incelendi. Biz yaptığımız çalışma sonucunda SA düzeyi ile başta hastane içi mortalite olmak üzere diğer durumlar arasında negatif ilişki olduğunu tespit ettik.

Hipoalbüminemi durumu birçok kritik hastalık durumu ile ilişkilendirilmiş olup hipoalbüminemiyi neden olan patofizyolojinin artmış kapiller geçirgenlik, artmış vasküler endotelyal büyüme faktörü ekspresyonu, serum albüminin azalmış yarı ömrüne bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Muhammed A, ve ark. yaptığı 11 çalışmayı içeren sistematik meta analizde COVİD-19 sonucunda oluşan hipoalbümineminin COVİD -19 'a bağlı gelişen sitokin fırtınasının oluşturduğu etki mekanizmaları aracılığıyla meydana geldiği öne sürülmüştür.(22)

. COVİD-19 ve albümin ilişkisi ile yapılan çalışmalar literatürde mevcut olmakla birlikte bizim çalışmamızda Serum albümin seviyesini negatif yönde etkileyecek kalp yetmezliği malignite otoimmün hastalık, karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom gibi durumlar çalışma dışı bırakılmıştır.

SA seviyesi <3,5 gr/dl altında hipolbüminemi grubu ve üzerinde normoalbüminemi grubu olacak şekilde 2 gruba ayırdığımız çalışmada; hipoalbüminemisi olan 55 hasta (%26,4),normoalbüminemi olan 153 hasta (%73,6) bulunmaktaydı. Çalışmadaki hastaların 112'si (%53) erkek,96'sı (%47) kadın cinsiyeteydi. Bizim yaptığımız çalışmada hastaların ortalama albümin düzeyi 3,8 gr/dl, ortalama yatış süresi 8 gün, ortalama yaş 56 yıldı. Hipoalbüminemi grubunda yatış süresi ortalama 12 gün iken; bu değer normoalbüminemi grubunda 7,5 gündü. Bizim yaptığımız çalışmada SA düzeyi diğer değişkenlerden bağımsız olarak hastane yatış süresini uzatmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen 208 hastadan 187'si %(89,9) sağ kalımş,21'i vefat etmiştir. Vefat eden hastaların ortalama SA değeri 3,2 mg/dl, sağ kalanların ise 3,87 mg/dl'ydi. Literatürde hipolbüminemi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, hipoalbümineminin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu

hipoalbüminemili hastaların normal albümin düzeyi olan hastalara göre ölüm riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda hipoalbüminemili hastaların mortalite oranının normal albümini olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olup (% 21,8 e karşı % 5,9). YBÜ 'de takip edilen 24 tane COVİD-19 hastasından hipoalbüminemisi olan 10 hastanın, normoalbüminemi olan hastalardan 2'sinin İMV gereksinimi olduğu görülmüştür. Hipoalbüminemisi olan hastaların, normal albümin düzeyi olan hastalara göre 5 kat daha fazla solunum yetmezliği tablosuna ilerlediği görülmüştür..

Wei Huang ve ark yaptığı 2623 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada hastaların klinik risk durumuna göre kritik olmayan, kritik hasta ve ölüm olarak hasta grubu ayrılmış Bu gruplardan sırasıyla hipoalbüminemi yüzdesi %38,2,%71,2 ve %82,4 olarak çıkmıştır. .(58). Jiofeng Huang ve ark. yaptığı 299 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada; çalışmaya alınan hastalardan 160 'ı (%53,5) erkek cinsiyet oluşturmakta ve ortalama yaş 53,4 yıldı,106 hastada(%35,5) hipolbüminemi mevcuttu. Hipoalbüminemi olan hastalardan 14'ü (%13,2) eksitus ile sonuçlanırken. Diğer grupta sadece 2 hasta eksitus ile sonlanmıştı. İstatiksel olarak hipoalbüminemi düzeyi ve mortalite arasında yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki mevcuttu.(59)Literatür ile bizim çalışmamız hasta grubu, ortalama yaş ve mortalite hipoalbüminemi arasındaki ilişki bakımından tutarlıydı. Vareno Zerbato ve ark. yaptığı 864 kişinin dahil edildiği Mart 2020-Haziran 2021 yılları arasında İtalya Trieste Üniversite Hasatenesinde yapılan prospektif çalışmada hastaların 586'sında(%67,8) hipoalbüminemi mevcuttu.Hastanede ortalama kalış süresi 12 gün iken ;eksitus ile sonuçlanan hasta grubunda bu süre 16 gün ,sağ kalan hasta grubunda yine ortalama hastane kalış süresi 12 gündü.Çalışmanın yapılan çoklu regresyon analizinde daha yüksek serum albümin düzeyi daha kısa hastane kalış süresi öngördüğü belirtilmiştir.İstatiksel olarak anlamlı değerlendirilen bu çalışmada bizim çalışmamızın hipoalbüminemi ve yatış süresi arasından negatif korelasyonu göstermekte ve literatür ile tutarlılık göstermektedir.(32)Bizim çalışmamızda YBÜ 'de takip edilen 24 hastadan hipoalbüminemisi olan 16 hastadan sadece 2 'sinin (%12,5) NIMV ihtiyacı olurken;SA düzeyi normal olan 8 hastanın hiçbirinde NIMV gereksinimi olmamıştır .hipoalbüminemi olan hastalarda solunum destek ihtiyacı daha fazla olduğu görülürken yapılan istatiksel analizde anlamlı sonuç bulunamamıştır.Vareno Zerbato

ve ark yaptığı çalışmada ise invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda başvuru sırasında SA düzeyi belirgin düşük bulunmuş olup İMV ihtiyacını öngören optimal SA düzeyi 3,17 gr/dl olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hipoalbüminemi olan hastalarda YBÜ 'ye gidiş ve mortalite bakımından sayıca diğer gruba göre fazla olsa da bu ilişki istatiksel olarak açıklanamamıştr. Bu bakımından literatür ile uyumlu değildir. Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta sayısı ve dışlama kriterlerine bağlı olarak geliştiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hipoalbüminemi grubunda ortalama CKI puanı 3 iken bu değer diğer grupta 1 olarak ölçülmüştür. Chuku Okorie ve ark . yaptığı meta analizde 1044'ü erkek,742 'si kadın olan toplam 1786 hastanın dahil edildiği çalışamada tespit edilen en yaygın hastalıklar HT (%15,8),kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar(%11,7) ve DM (%9,7) olarak bulunmuştur. CKI bileşenlerinden olan bu hastalıkların skorlamadaki değeri arttırması ve komorbiditelerin hipoalbümineminin etkilerini arttırması ve mortaliteyi etkilemesi bakımından anlamlı ve bizim çalışmamız bu açıdan literatür ile tutarlılık göstermektedir.(60)

Bizim yaptığımız gözlemsel retrospektif çalışmada da Jiaofenk Hung ve ark. yaptığı çalışmaya benzer bir şekilde SA seviyesi ile inflamatuar göstergeler olan crp, beyaz küre, lenfosit, procalsitonin, ferritin arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bu durumun inflamasyonun artan kapiller permeabilite nedeniyle serum albüminin interstisyel boşluğa geçmesine bağlı geliştiği belirtilmişti. Çalışmamızda artmış CRP ve azalmış lenfosit sayısı da hipoalbümineminin bağımsız belirleyicileridir ve Mo Zhan ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir. CRP 'deki her 1 mg/dl artış COVİD-19 olan hastalarda hipolbüminemi riskini %3,8 artırmaktadır. Doku hasarı ve inflamasyon yanıt olarak serum CRP seviyeleri hızla yükselir ve vücudun savunma mekanizmalarını hızla harekete geçirir.

Lenfositlerdeki her 0,1 g/Llik azalma, COVID -19 hastalarında hipolbüminemi riskini %4,5 oranında artırır. Lenfosit, vücudun bağışıklık yanıtı işlevinin önemli bir hücresel bileşenidir ve lenfositteki azalma, bir hastanın belirli bulaşıcı hastalıkların akut fazında olduğunu gösterir. COVİD-19 hastalarında yüksek CRP seviyelerinin ve azalmış lenfositlerin pnömoni progresyonu ve solunum yetmezliğinin kötü belirleyicileri olduğu ve COVİD-19 hastalarında başlangıç CRP seviyelerinin prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca, hasta ne kadar yaşlı ve CRP ne kadar yüksekse, hastaneye başvuru ile hipoalbümineminin ortaya çıkması arasındaki sürenin o kadar kısa olduğunu tespit ettik; bu da yaş ve CRPnin COVİD-19 hastalarında hipolbüminemi ile ilişkili olduğunu gösterdi.(61)

Ying Wang ve ark. yaptığı çalışmada karaciğer fonksiyon testlerinden AST ve ALT'nin mortalite ile ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise AST düzeyi hipolbüminemi grubunda normoalbüminemi gruba kıyasla yüksek bulundu ve istatiksel açıdan anlamlıydı. ALT değeri açısından her iki grup arasında istatiksel açıdan fark bulunamadı. Beyaz küre sayılarına bakıldığında COVİD-19 tanılı hastaların beyaz küresinin düşük olma olasılığı daha yüksektir.(62)

İnflamasyon yanıt veren diğer laboratuvar parametreler arasında hemoglobin bulunmaktadır. İlginç bir şekilde COVİD-19 hastalarında anemi daha az yaygındı ve hastalığın şiddetine göre değişmiyordu Trombosit sayısının da inflamatuar aktivite nedeniyle artıyor olabileceği düşünülmüştür.

Wuhan 'da yapılan çalışmalarda yüksek trombotik komplikasyon oranları nedeniyle COVİD-19 ilişkili koagülopatiden söz edilmiş Bununla birlikte verilerimiz COVİD-19 hastalarında PT, INR veya daha uzun APTT'lerin kaydedildiği literatürdeki bulgularla uyumludur. Serum albüminin antikoagülan ve anti agregan etkileri göz önüne alındığında hastanede yatan COVİD-19 hastalarında Wu ve ark. larının çalışmasında belirttiği gibi düşük albümin ve yüksek D-dimer seviyelerinin koagülopatiden, emboli ve kanama gibi durumlar açısından ters korelasyon mevcuttur.

Ying Zhan ve ark yaptığı çalışmada hipolbüminemi ile ağır hastalık arasındaki negatif ilişkinin birkaç durumla bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Antiinflamatuar ve antioksidan bir protein olan albümin, potansiyel olarak sitokin fırtınalarına karşı koruma sağlar ve çoklu organ hasarını önler; ayrıca albümin antikoagülan özellikler gösterir ve oksidatif stresle ilişkili pıhtılaşma ve trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Hipoalbüminemi, immün yanıt sistemini olumsuz etkileyip, akut enfeksiyon nedeniyle hastanede yatmakta olan hastalarda mortaliteyi arttırır. Eşlik eden hipoalbüminemisi olan hastalarda mortalite oranları daha yüksektir. Ve hastanede kalış süresi daha uzundur.

Çalışmamızın eksiklikleri de bulunmaktadır. İlk olarak, bu çalışma retrospektiftir ve bazı vakaların tıbbi geçmişi, hastaların hastaneye yatmadan önce

kullandıkları ilaçları ve çeşitli parametrelerdeki değişiklikleri belirlemek için yeterince ayrıntılı değildir. İkinci olarak, COVİD-19 hipoalbüminemiye neden olduğuna dair doğrudan kanıtlar doğrulanmamıştır ve patogenezini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, korelasyon analizi ve sonuç tahmini için hastaneye kabul sırasında seçtiğimiz en düşük albümin değerleri nedeniyle, COVİD-19 hastalığının evrimi sırasında albümin seviyelerindeki dinamik değişiklikleri yansıtmadık. Albüminin dinamik değişikliklerinin çeşitli faktörlerle korelasyonu ve bunların öngörücü değeri daha fazla araştırılmayı hak etmektedir ve albüminin düzeltildiği vakalarda, albüminin düzeltilmesi ile diğer göstergelerdeki iyileşme arasındaki nedensel ilişki yansıtılamamıştır

6. SONUÇ

Bu çalışmamızda COVİD-19 nedeni ile yatan 208 hastanın 55'i(%26,4) hipolbüminemi saptandı. Hipoalbümineminin hastane içi mortalite, yoğun bakımda takip ihtiyacı, hastanede yatış süresinde istatiksel olarak anlamlı artmış fark (p<0,05) bulundu. İlaveten çalışmamızda hastadaki düşük albümin seviyesi, hastane içi mortalite, yoğun bakım ihtiyacı ve hastane yatış süresinin öngörmede değerli olabileceğini bulduk.

Albümin replasman tedavilerinin COVİD-19 prognozu üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China | Global Health Research and Policy | Full Text [İnternet]. [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://ghrp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41256-020-00135-6
2. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. Int J Antimicrob Agents [İnternet]. Ağustos 2020 [a.yer 12 Eylül 2023];56(2):106054. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286265/
3. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? | PLOS Pathogens [İnternet]. [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008421
4. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations [Internet]. [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/commentaries/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations
5. Guo M, Tao W, Flavell RA, Zhu S. Potential intestinal infection and faecal–oral transmission of SARS-CoV-2. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [İnternet]. 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];18(4):269-83. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883337/
6. Kilic T, Weissleder R, Lee H. Molecular and Immunological Diagnostic Tests of COVID-19: Current Status and Challenges. iScience [İnternet]. 25 Temmuz 2020 [a.yer 12 Eylül 2023];23(8):101406. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7381402/
7. Hefeda MM. CT chest findings in patients infected with COVID-19: review of literature. Egypt J Radiol Nucl Med [İnternet]. 2020 [a.yer 12 Eylül 2023];51(1):239. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7691695/
8. Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. Içinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459198/
9. Carter DC, Ho JX. Structure of Serum Albumin. İçinde: Anfinsen CB, Edsall JT, Richards FM, Eisenberg DS, editörler. Advances in Protein Chemistry [İnternet]. Academic Press; 1994 [a.yer 12 Eylül 2023]. s. 153-203. (Lipoproteins, Apolipoproteins, and Lipases; c. 45). Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065323308606403
10. Siddiqui SS, Chakraborty N, Muzaffar SN, Gurjar M. Albumin Kinetics in Sepsis and COVID-19. Crit Care Explor [İnternet]. 01 Mart 2022 [a.yer 12 Eylül 2023];4(3):e0651. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8893292/
11. Acehan S, Gülen M, Isikber C, Kaya A, Unlu N, Ince C, vd. C-reactive protein to albumin ratio is associated with increased risk of mortality in COVID-19 pneumonia patients. Cukurova Med

J [Internet]. 30 Aralık 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];46(4):1449-58. Erişim adresi: https://dergipark.org.tr/en/pub/cumj/issue/62103/977050

12. Predictive value of D-dimer/albumin ratio and fibrinogen/albumin ratio for in-hospital mortality in patients with COVID-19 - Küçükceran - 2021 - International Journal of Clinical Practice - Wiley Online Library [İnternet]. [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijcp.14263
13. Acharya R, Poudel D, Bowers R, Patel A, Schultz E, Bourgeois M, vd. Low Serum Albumin Predicts Severe Outcomes in COVID-19 Infection: A Single-Center Retrospective Case-Control Study. J Clin Med Res [İnternet]. Mayıs 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];13(5):258-67. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8166291/
14. Johnson AS, Winlow W. COVID-19 vulnerabilities are intensified by declining human serum albumin levels. Exp Physiol [Internet]. 2022 [a.yer 12 Eylül 2023];107(7):674-82. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/EP089703
15. Microorganisms | Free Full-Text | Low Albumin Levels Are Associated with Poorer Outcomes in a Case Series of COVID-19 Patients in Spain: A Retrospective Cohort Study [İnternet]. [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://www.mdpi.com/2076-2607/8/8/1106
16. Li Y, Li H, Song C, Lu R, Zhao Y, Lin F, vd. Early Prediction of Disease Progression in Patients with Severe COVID-19 Using C-Reactive Protein to Albumin Ratio. Dis Markers [Internet]. 03 Aralık 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];2021:e6304189. Erişim adresi: https://www.hindawi.com/journals/dm/2021/6304189/
17. El-Kurdi B, Khatua B, Rood C, Snozek C, Cartin-Ceba R, Singh VP, vd. Mortality From Coronavirus Disease 2019 Increases With Unsaturated Fat and May Be Reduced by Early Calcium and Albumin Supplementation. Gastroenterology [İnternet]. 01 Eylül 2020 [a.yer 12 Eylül 2023];159(3):1015-1018.e4. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S0016508520347272
18. Lymperaki E, Kazeli K, Variti G, Gerothanasi M, Gkinoudis A, Tsamesidis I, vd. Potential Role of Certain Biomarkers Such as Vitamin B12, ROS, Albumin, as Early Predictors for Prognosis of COVID-19 Outcomes. Medicines [Internet]. Haziran 2022 [a.yer 12 Eylül 2023];9(6):36. Erişim adresi: https://www.mdpi.com/2305-6320/9/6/36
19. Kalabin A, Mani VR, Valdivieso SC, Donaldson B. Does C reactive protein/Albumin ratio have prognostic value in patients with COVID-19. J Infect Dev Ctries [Internet]. 31 Ağustos 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];15(08):1086-93. Erişim adresi: https://jidc.org/index.php/journal/article/view/34516415
20. Feng R, Wang B, Ma Z, Guo X, Li H, Tang Y, vd. Dynamic change of serum albumin level can predict the prognosis of COVID-19 patients with hypoalbuminemia. J Med Virol [İnternet]. Mart 2022 [a.yer 12 Eylül 2023];94(3):844-6. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC8662224/
21. Bayram M, Yildirim O, S Ozmen R, Soylu B, Dundar AS, Koksal AR, vd. Prognostic Nutritional Index and CRP, age, platelet count, albumin level score in predicting mortality and intensive care

unit admission for COVID-19. Biomark Med [İnternet]. Aralık 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];15(18):1733-40. Erişim adresi: https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/bmm-2021-0337

22. Abdeen Y, Kaako A, Ahmad Amin Z, Muhanna A, Josefine Froessl L, Alnabulsi M, vd. The Prognostic Effect of Serum Albumin Level on Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients. Crit Care Res Pract [Internet]. 10 Haziran 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];2021:e9963274. Erişim adresi: https://www.hindawi.com/journals/ccrp/2021/9963274/
23. The Relationship between Disease Severıty and CRP/Albumin Levels in Cases wıth Covid-19 Pneumonia [Internet]. JPMS. 2021 [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://www.jpmsonline.com/jpms-vol10-issue2-pages1-5-oa-html/
24. Kuluöztürk M, Deveci F, Turgut T, Öner Ö. The Glasgow Prognostic Score and fibrinogen to albumin ratio as prognostic factors in hospitalized patients with COVID-19. Expert Rev Respir Med [İnternet]. 03 Ağustos 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];15(8):1061-8. Erişim adresi: https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1923483
25. Oettl K, Stauber RE. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. Br J Pharmacol [Internet]. 2007 [a.yer 12 Eylül 2023];151(5):580-90. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/sj.bjp.0707251
26. matin S, Fouladi N, Pahlevan Y, Asghariazar V, Molaei S, Afzoun khiavi H, vd. The sufficient vitamin D and albumin level have a protective effect on COVID-19 infection. Arch Microbiol [Internet]. 01 Ekim 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];203(8):5153-62. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/s00203-021-02482-5
27. Küçükceran K, Ayrancı MK, Girişgin AS, Koçak S, Dündar ZD. The role of the BUN/albumin ratio in predicting mortality in COVID-19 patients in the emergency department. Am J Emerg Med [İnternet]. 01 Ekim 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];48:33-7. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735675721002850
28. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? | Antioxidants & Redox Signaling [İnternet]. [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ARS.2020.8142
29. Higher albumin levels on admission predict better prognosis in patients with confirmed COVID-19 | PLOS ONE [İnternet]. [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0248358
30. Wybranowski T, Napiórkowska M, Bosek M, Pyskir J, Ziomkowska B, Cyrankiewicz M, vd. Study of Albumin Oxidation in COVID-19 Pneumonia Patients: Possible Mechanisms and Consequences. Int J Mol Sci [Internet]. Ocak 2022 [a.yer 12 Eylül 2023];23(17):10103. Erişim adresi: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/17/10103
31. TropicalMed | Free Full-Text | Fibrinogen-to-Albumin Ratio and Blood Urea Nitrogen-to-Albumin Ratio in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis [İnternet]. [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://www.mdpi.com/2414-6366/7/8/150

32. Zerbato V, Sanson G, De Luca M, Di Bella S, di Masi A, Caironi P, vd. The Impact of Serum Albumin Levels on COVID-19 Mortality. Infect Dis Rep [Internet]. Haziran 2022 [a.yer 12 Eylül 2023];14(3):278-86. Erişim adresi: https://www.mdpi.com/2036-7449/14/3/34
33. Schnabel K, Garam N, Ledó N, Hajdú N, Kóczy Á, Takács I, vd. Urinary albumin-to-creatinine ratio and serum albumin are predictors of acute kidney injury in non-ventilated COVID-19 patients: a single-center prospective cohort study. Int Urol Nephrol [Internet]. 01 Mart 2023 [a.yer 12 Eylül 2023];55(3):711-20. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/s11255-022-03348-5
34. Laboratory parameters in patients with COVID-19 on first emergency admission is different in non-survivors: albumin and lactate dehydrogenase as risk factors | Journal of Clinical Pathology [İnternet]. [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://jcp.bmj.com/content/74/10/673.abstract
35. Badawy MA, Yasseen BA, El-Messiery RM, Abdel-Rahman EA, Elkhodiry AA, Kamel AG, vd. Neutrophil-mediated oxidative stress and albumin structural damage predict COVID-19-associated mortality. Giamarellos-Bourboulis EJ, Lo YD, Giamarellos-Bourboulis EJ, editörler. eLife [İnternet]. 25 Kasım 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];10:e69417. Erişim adresi: https://doi.org/10.7554/eLife.69417
36. El-Shabrawy M, Alsadik ME, El-Shafei M, Abdelmoaty AA, Alazzouni AS, Esawy MM, vd. Interleukin-6 and C-reactive protein/albumin ratio as predictors of COVID-19 severity and mortality. Egypt J Bronchol [Internet]. 14 Ocak 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];15(1):5. Erişim adresi: https://doi.org/10.1186/s43168-021-00054-1
37. Alizadeh N, Tabatabaei F sadat, Azimi A, Faraji N, Akbarpour S, Dianatkhah M, vd. Lactate Dehydrogenase to Albumin ratio as a Predictive Factor of COVID-19 Patients' Outcome; a Cross-sectional Study. Arch Acad Emerg Med [İnternet]. 15 Ağustos 2022 [a.yer 12 Eylül 2023];10(1):e63. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9397596/
38. Baig MA, Raza MM, Baig M, Baig MU. Serum albumin levels monitoring in ICU in early days and mortality risk association in patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. Pak J Med Sci [İnternet]. 2022 [a.yer 12 Eylül 2023];38(3Part-I):612-6. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9002438/
39. SciELO - Brazil - The value of C-reactive protein/albumin, fibrinogen/albumin, and neutrophil/lymphocyte ratios in predicting the severity of CoVID-19 The value of C-reactive protein/albumin, fibrinogen/albumin, and neutrophil/lymphocyte ratios in predicting the severity of CoVID-19 [İnternet]. [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://www.scielo.br/j/ramb/a/SrpH6Q43YzsRbRzTXdgs8Ft/?lang=en
40. Çakırca TD, Çakırca G, Torun A, Bindal A, Üstünel M, Kaya A. Comparing the predictive values of procalcitonin/albumin ratio and other inflammatory markers in determining COVID-19 severity. Pak J Med Sci [İnternet]. 2023 [a.yer 12 Eylül 2023];39(2):450-5. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10025747/
41. Uzum Y, Turkkan E. Predictivity of CRP, Albumin, and CRP to Albumin Ratio on the Development of Intensive Care Requirement, Mortality, and Disease Severity in COVID-19. Cureus [Internet]. 10 Ocak 2023 [a.yer 12 Eylül 2023]; Erişim adresi:

https://www.cureus.com/articles/129221-predictivity-of-crp-albumin-and-crp-to-albumin-ratio-on-the-development-of-intensive-care-requirement-mortality-and-disease-severity-in-covid-19

42. Huang W, Li C, Wang Z, Wang H, Zhou N, Jiang J, vd. Decreased serum albumin level indicates poor prognosis of COVID-19 patients: hepatic injury analysis from 2,623 hospitalized cases. Sci China Life Sci [Internet]. 01 Kasım 2020 [a.yer 12 Eylül 2023];63(11):1678-87. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/s11427-020-1733-4
43. Aydın S, Çöl M. İtalya'daki COVID-19 Salgınına Genel Bir Bakış. İçinde 2020.
44. Rahmani-Kukia N, Abbasi A, Pakravan N, Hassan ZM. Measurement of oxidized albumin: An opportunity for diagnoses or treatment of COVID-19. Bioorganic Chem [İnternet]. 01 Aralık 2020 [a.yer 12 Eylül 2023];105:104429. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/ pii/S0045206820317272
45. Li J, Li M, Zheng S, Li M, Zhang M, Sun M, vd. Plasma albumin levels predict risk for nonsurvivors in critically ill patients with COVID-19. Biomark Med [İnternet]. Temmuz 2020 [a.yer 12 Eylül 2023];14(10):827-37. Erişim adresi: https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/bmm-2020-0254
46. Mani Mishra P, Uversky VN, Nandi CK. Serum albumin-mediated strategy for the effective targeting of SARS-CoV-2. Med Hypotheses [İnternet]. 01 Temmuz 2020 [a.yer 12 Eylül 2023];140:109790. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720307313
47. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational studyHipoalbuminemia en el momento del ingreso por infección COVID-19: un factor predictivo temprano de mortalidad y episodios adversos. Estudio observacional retrospectivo - Google'da Ara [İnternet]. [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi:https://www.google.com/search?q=Hypoalbuminemia+on+admission+in+COVID-19+infection%3A+An+early+predictor+of+mortality+and+adverse+events.+A+retrospective+observational+studyHipoalbuminemia+en+el+momento+del+ingreso+por+infecci%C3%B3n+COVID-19%3 A + un + factor + predictivo + temprano + de + mortalidad + y +episodios+adversos.+Estudio+observacional+retrospectivo&rlz=1C5CHFA_enTR1069TR1069&oq=Hypoalbuminemia+on + admission + in + COVID-19+infection%3A+An+early+predictor+of+mortality+and+adverse+events.+A+retrospective+observational+studyHipoalbuminemia+en+el+momento+del + ingreso + por + infecci % C3 % B3n +COVID-19%3A+un+factor+predictivo+temprano+de+mortalidad+y+episodios+adversos.+Estudio+observacional+retrospectivo&aqs=chrome..69i57.9082j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8
48. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, vd. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med [İnternet]. 01 Mart 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];41:110-9. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S0735675720311967
49. Paliogiannis P, Mangoni AA, Cangemi M, Fois AG, Carru C, Zinellu A. Serum albümin

concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med [Internet]. 01 Ağustos 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];21(3):343-54. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/s10238-021-00686-z

50. Can C-Reactive Protein to Albumin Ratio Predict In-Hospital Death Rate Due to COVID-19 in Patients With Hypertension? - Faysal Saylik, Tayyar Akbulut, Safak Kaya, 2021 [İnternet]. [a.yer 12 Eylül 2023]. Erişim adresi: https://journals.sagepub.com/doi/full/ 10.1177/0003319721 1012145
51. UYAR E, MERDİN A, YAMANYAR S, EZGÜ M, ARTUK C, TAŞKIN G, vd. Could serum albumin value and thrombocyte/lymphocyte ratio be an importantprognostic factor in determining the severity of COVID 19? Turk J Med Sci [İnternet]. 01 Ocak 2021;51(3):939-46. Erişim adresi: https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol51/iss3/7
52. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Crit Care [Internet]. 26 Mayıs 2020 [a.yer 12 Eylül 2023];24(1):255. Erişim adresi: https://doi.org/10.1186/s13054-020-02995-3
53. Alirezaei T, Hooshmand S, Irilouzadian R, Hajimoradi B, Montazeri S, Shayegh A. The role of blood urea nitrogen to serum albumin ratio in the prediction of severity and 30-day mortality in patients with COVID-19. Health Sci Rep [Internet]. 2022 [a.yer 12 Eylül 2023];5(3):e606. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hsr2.606
54. Benedetti S, Sisti D, Vandini D, Barocci S, Sudano M, Carlotti E, vd. Circulating ACE2 level and zinc/albumin ratio as potential biomarkers for a precision medicine approach to COVID-19. Adv Biol Regul [İnternet]. 01 Ağustos 2023 [a.yer 12 Eylül 2023];89:100973. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212492623000192
55. Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FD, Iyilikci V, vd. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. Int Immunopharmacol [İnternet]. 01 Şubat 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];91:107285. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920337528
56. Lapenna D. Regarding: Hypoalbuminemia in COVID-19. J Intern Med [Internet]. Mart 2022 [a.yer 12 Eylül 2023];291(3):388-9. Erişim adresi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/ 10.1111/joim.13403
57. Rabbani G, Ahn SN. Review: Roles of human serum albumin in prediction, diagnoses and treatment of COVID-19. Int J Biol Macromol [İnternet]. 15 Aralık 2021 [a.yer 12 Eylül 2023];193:948-55. Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/ S0141813021022546
58. https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-020-1733-4
59. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.26003
60. https://link.springer.com/article/10.1007/s42399-020-00363-4
61. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038018v1
62. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827820302944
63. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8259476/