T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN KESİN VEYA OLASI COVİD-19 TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE UZUN DÖNEM FONKSİYONEL DURUMLARININ İNCELENMESİ

Dr. Emrah HARMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2022

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN KESİN VEYA OLASI COVİD-19 TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE UZUN DÖNEM FONKSİYONEL DURUMLARININ İNCELENMESİ

Dr. Emrah HARMAN

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Muhammet Cemal KIZILARSLANOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimim boyunca desteğini ve yardımını esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Muhammet Cemal Kızılarslanoğlu'na saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, asistanlık eğitimi sürecimin başlangıcından beri eğitimim ve yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi Prof. Dr. İbrahim Güney'e teşekkür ederim

Tezimin tüm aşamalarında desteğini hiçbir zaman esirmeyen, bir abi olarak da hep yanımda olan, sayın Dr. Dursun Elmas'a teşekkür ederim.

Ayrıca rotasyonlarımı tamamladığım bölümlerin değerli eğitim sorumlularına saygı ve teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım sırasında birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm uzman, asistan, hemşire arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen canım aileme, sevgili eşim Sedef Harman'a ve ailemize yeni katılan canım kızım İlay'a teşekkür ederim

Emrah HARMAN

Ocak 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR LİSTESİ vi
ŞEKİLLER LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT iix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. COVİD-19 TANIMI 3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ 4
2.3. ETİYOLOJİ 4
2.4. KLİNİK 5
2.5. LABORATUVAR 7
2.6. GÖRÜNTÜLEME 9
2.7. TANI 12
2.8. COVİD-19 AŞI ÇALIŞMALARI 14
2.9. TEDAVİ 15
2.10. FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME 23
2.10.1 Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri (Katz) 23
2.10.2 Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri (Lawton-Brody) 23
2.10.3. Mini-Nutrisyonel Değerlendirme-Kısa Form 25
2.10.4. FRAIL Kırılganlık İndeksi 25
2.10.5.Yaşam Doyum Skalası 26

3. GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA SEÇİMİ 28
3.2. KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİN İNCELENMESİ 28
3.3. ETİK KURUL ONAYI 30
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 30
4. BULGULAR 31
4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİ 31
4.2. HASTALARIN YAŞ DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI 35
4.3. HASTALARIN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ MORTALİTE DURUMUNA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ 40
4.4. SAĞKALIM ANALİZLERİ 45
4.5. REGRESYON ANALİZİ 48
4.6. TABURCULUK SONRASI DEĞERLENDİRME 48
5. TARTIŞMA 50
6. SONUÇLAR 64
7. KAYNAKLAR 66

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ABH : Akut böbrek hasarı

ACE2 : Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

ARDS : Akut solunum sıkıntısı sendromu

BT : Bilgisayarlı tomografi

COVİD-19 : Koronavirüs hastalığı 2019

CRP : C-reaktif protein

DM : Diabetes mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EGYA : Enstrümantal günlük yaşam aktivite

ESH : Eritrosit sedimantasyon hızı

FDA : Gıda ve İlaç İdaresi

GYA : Günlük yaşam aktiviteleri

HT : Hipertansiyon

IL : İnterlökin

IVIG : İntravenöz immünglobulin

KAH : Koroner arter hastalığı

KBH : kronik böbrek hastalığı

KKD : Kişisel koruyucu ekipman

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LMW : düşük molekül ağırlıklı

MERS-CoV : Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü

MNA-SF : Mini-nutrisyonel değerlendirme-kısa form

MV : Mekanik ventilasyon

NIMV : Non-invaziv mekanik ventilasyon

NP : Nazofaringeal

OP : Orofaringeal

rRT-PCR : Gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu

SARS-CoV : Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü

TMPRSS2 : Transmembran proteaz serin

VTE : Venöz tromboembolizm

YBÜ : Yoğun bakım ünitesi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Şiddetli COVİD-19 ile ilişkili laboratuvar özellikleri

Tablo 4.1. Çalışma grubunun demografik ve klinik verileri

Tablo 4.2. Çalışma grubunun laboratuvar bulguları

Tablo 4.3. Hastaların akciğer görüntüleme bulguları

Tablo 4.4. Hastalara uygulanan tedaviler

Tablo 4.5. Hastaların yaş durumuna göre demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4.6. Hastaların yaş durumuna göre şikayetlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7. Hastaların yaş durumuna göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 4.8. Hastaların yaş durumuna göre akciğer görüntüleme bulgularının karşılaştırılması

Tablo 4.9. Hastaların yaş durumuna göre uygulanan tedavilerin karşılaştırılması

Tablo 4.10. Vefat eden ve taburcu olan hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 4.11. Vefat eden ve taburcu olan hastaların şikayetlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.12. Vefat eden ve taburcu olan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 4.13. Vefat eden ve taburcu olan hastaların akciğer görüntüleme bulgularının karşılaştırılması

Tablo 4.14. Vefat eden ve taburcu olan hastaların uygulanan tedavilere göre karşılaştırılması

Tablo 4.15. Mortalite ile ilişkili parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerle incelenmesi
Tablo 4.16. Hastaların taburculuk sonrası değerlendirmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. SARS CoV2'nin ACE2 reseptörü aracılığı ile hücreye girişi ve hücre içi organelleri ve proteinleri kullanarak çoğalması
Şekil 2.2. Çoğunlukla çevresel buzlu cam opasiteleri olan konsolidasyon baskın akciğer grafisi
Şekil 2.3. COVİD-19 tanısıyla takip edilen hastaların BT bulguları
Şekil 2.4. Katz temel günlük yaşam aktivite testi
Şekil 2.5. Lawton-Brody Enstrümantal günlük yaşam aktivite testi
Şekil 2.6. Mini-nutrisyonel değerlendirme-kısa form
Şekil 2.7. FRAIL kırılganlık ölçeği
Şekil 2.8. Yaşam Doyum Skalası
Şekil 4.1. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarının kümülatif Kaplan-Meier sağ kalım grafiği
Şekil 4.2. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarının yaş gruplarına göre Kaplan-Meier sağ kalım grafiği
Şekil 4.3. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarının C vitamini uygulama durumuna göre Kaplan-Meier sağ kalım grafiği
Şekil 4.4. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarının IVIG uygulama durumuna göre Kaplan-Meier sağ kalım grafiği

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN KESİN VEYA OLASI COVİD-19 TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE UZUN DÖNEM FONKSİYONEL DURUMLARININ İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YBÜ'de) takip edilen COVİD-19 hastalarının klinik özellikleri ile taburcu olabilenlerin uzun dönem fonksiyonel durumlarının incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, 3. Basamak YBÜ'de 30 Mart 2020 ve 14 Kasım 2020 tarihleri arasında takip edilen kesin veya olası COVİD-19 tanılı tüm hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları, tedavileri, yatış süreleri, morbidite ve mortalite durumları kaydedildi. Taburcu olan hastaların günlük yaşam aktivite, beslenme, kırılganlık ve yaşam doyum durum anketleri ile klinik özellikleri telefon görüşmesi aracılığıyla incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 203 hastanın [%55,2'si erkek, medyan yaş 76 yıl (23-97), %77,8'i yaşlı (≥65 yaş)] %81,3'ünde en az bir komorbid hastalık mevcuttu. YBÜ'de ortanca yatış süresi 7 (1-71) gün ve mortalite oranı %81,8 olarak hesaplandı. Tek değişkenli analizlerde; yaş (p=0,008), APACHE II skoru (p=0,001), invaziv MV (p<0,001), C vitamini (p=0,011) ve IVIG uygulamaları (p=0,020) mortalite ile ilişkili faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analizlerde, invaziv MV uygulamasının YBÜ'de yatış süresi içerisinde mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu görüldü (p<0,001). Taburcu olan ve ulaşılabilen 22 hastanın günlük yaşam aktiviteleri, beslenme ve yaşam doyum durum anketleri skorlarında COVİD-19 öncesi dönem ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde azalma, kırılganlık ölçeği skorunda anlamlı düzeyde artma tespit edildi.

Sonuç: Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarında mortalite oranı oldukça yüksektir. Taburcu edilebilen COVİD-19 hastalarında uzun dönem

fonksiyonel kayıpların önüne geçebilmek için beslenme planı, fiziksel ve sosyal aktiviteleri içeren rehabilitasyon programlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: COVİD-19, Fonksiyonel Değerlendirme, Mekanik Ventilasyon, Yoğun Bakım Ünitesi

THE INVESTIGATION OF CLINICAL FEATURES AND LONG-TERM FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH DEFINITE OR POSSIBLE COVID-19 DIAGNOSIS FOLLOWED IN THE INTENSIVE CARE UNIT

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to investigate the clinical features of COVID-19 patients followed in an intensive care unit (ICU) and the long-term functional status of those who could be discharged.

Materials and Methods: The data of all patients with a definite or probable diagnosis of COVID-19 who were followed up in the University of Health Sciences, Konya Training and Research Hospital, Internal Medicine Clinic, 3rd Stage ICU between March 30, 2020 and November 14, 2020 were scanned retrospectively. The clinical features, laboratory and radiological findings, treatments, length of stay, morbidity, and mortality of the patients were recorded. Activities of daily living, nutrition, frailty, and life satisfaction status questionnaires and clinical characteristics of the patients who were discharged were examined through telephone interviews.

Results: Of the 203 patients [55.2% male, median age 76 years (23-97), 77.8% ≥65 years old] included in the study, 81.3% had at least one comorbid disease. The median length of ICU stay was 7 (1-71) days and the mortality rate was 81.8%. In the univariate analyses; age ($p=0.008$), APACHE II score ($p=0.001$), invasive MV ($p<0.001$), and administration of vitamin C ($p=0.011$) and IVIG ($p=0.020$) were found as the factors associated with mortality. In multivariate analysis, invasive MV application was found to be an independent predictor of mortality during ICU stay ($p<0.001$). A significant decrease was observed in the scores of activities of daily living, nutrition, and life satisfaction scales of 22 patients who were discharged and could be communicated, and a significant increase in the FRAIL scale score when compared to the pre-COVID-19 period.

Conclusion: Mortality rate is quite high in COVID-19 patients followed in the ICU. In order to prevent long-term functional losses in discharged COVID-19 patients, rehabilitation programs including nutrition plan, physical and social activities are needed.

Keywords: COVID-19, Functional Status, Mechanical Ventilation, Intensive Care Unit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler, soğuk algınlığından ağır akut solunum sendromlarına kadar birçok klinik tablolara sebebiyet verebilen bir virüs ailesidir. 21. Yüzyılda önce 2003 yılında şiddetli akut solunum sendromu (SARS), daha sonra 2012 yılında Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs (MERS CoV) ortaya çıkmıştır (1).

2019 yılı sonlarında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi tarafından, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi tespit edilemeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir (2). 7 Ocak 2020'de bu tablonun etkeni daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Koronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlandı. DSÖ tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde SARS-CoV-2'nin oluşturduğu hastalığa "coronavirus disease-19 (COVİD-19)" adı verildi (3). Bu enfeksiyon kısa süre içerisinde tüm dünyaya yayıldı ve DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edildi (4).

SARS-CoV-2 esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve temas etmesi ile bulaşmaktadır. Enfeksiyonun yaygın görülen belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. Daha ciddi vakalarda, pnömoni, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olmaktadır (5).

Geniş kapsamlı verilerde, COVİD-19 hastalığı geçirenlerde hastane yatış oranı %14, yoğun balım ünitesine yatış oranı %2-5 ve mortalite %2,3-5 olarak bildirilmiştir (6, 7). Hastalık şiddeti, yaş ve altta yatan komorbid hastalık durumuna göre değişkenlik göstermektedir (6). Bunlarla birlikte erkek cinsiyet, düşük lenfosit ve trombosit sayıları, artmış inflamatuvar belirteçler (CRP, ferritin, IL-16) , karaciğer enzimleri, LDH, D-dimer ve troponin düzeyleri ve akut böbrek hasarı gelişimi olumsuz klinik gidişat ile ilişki bulunmuştur (8).

COVİD-19 hastalığı için spesifik bir tedavi henüz bulunmamaktadır. Birçok anti-viral ajanın etkinliği araştırılmasına rağmen henüz yaygın kullanım onayı alan bir ajan yoktur (9). Steroidlerin kullanımının mortalite üzerine olumlu faydaları bildirilmiştir. Son dönemlerde, global olarak farklı aşıların yaygın olarak kullanıma girmesi ile pandemi yönetiminde önemli gelişmeler elde edilmiştir (10).

Hızlı veri paylaşımı, merkezlerin kendi deneyimlerini bilimsel verilerle hızlı bir şekilde paylaşıyor olması, pandemi yöentiminde önemli avantajlar sunmuştur. Özellikle kritik hastalarla ilgili yapılan çalışmalar dikkat çekmekte ve her bir yeni bulgu COVID-19 hastalarının yönetiminde yeni ufuklar açmaktadır.

Bu çalışma ile üçüncü basamak iç hastalıkları yoğun bakım ünitemizde takip edilen kesin veya olası COVİD-19 tanılı hastaların klinik özelliklerinin, laboratuvar bulgularının, tedavilerinin, morbidite ve mortalitelerinin ve ayrıca taburcu olabilen hastalarda uzun dönem fonksiyonellik ve klinik özelliklerinin incelenmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVİD-19 TANIMI

SARS-CoV-2, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsünü (MERS-CoV) kapsayan farklı bir beta koronavirüs grubudur (11). *Coronaviridae* ailesinin virüsleri, 26 ila 32 kilobaz uzunluğunda pozitif duyarlı, tek sarmallı bir RNA yapısına sahiptir. Koronavirüsler, çok sayıda kuş konakçısında ve yarasalar, develer, fareler, kediler, köpekler gibi çeşitli memelilerde ve son zamanlarda pullu karıncayiyenlerde tanınmıştır (12). Koronavirüslerin çoğu insanlar için patojeniktir, ancak hafif semptomlar veya asemptomatik enfeksiyonlar üretirler (12). Bununla birlikte, son yirmi yılda bu ailede iki ölümcül virüs ortaya çıktı: Şiddetli akut solunum sendromu (SARS) koronavirüsü ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) koronavirüsü (1). Aralık 2019'un ikinci haftasında, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da atipik bir pnömoni şekli olan hastalara teşhis konuldu (2). Başlangıçta nCoV-2019 olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs olduğu tespit edildi. Ocak ayının ortalarında, bu patojenin genomu, "şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2" (SARS-CoV-2) olarak kesin tanımıyla ve dolayısıyla "koronavirüs hastalığı 2019" (COVİD-19) olarak adlandırılarak halka açıklandı (3). 30 Ocak 2020'de DSÖ, bu viral salgını uluslararası önemi haiz bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan etti (4). Daha sonra 11 Mart 2020'de DSÖ, SARS-CoV-2 viral enfeksiyonu artan sayıda ülkede hızla yayıldığı için COVİD-19'u küresel bir pandemi olarak ilan etti (4).

31 Ekim 2020 itibariyle 45 milyondan fazla insana COVİD-19 hastalığı bulaşmış ve dünya genelinde 1,2 milyon ölüm bildirilmiştir (4). Türkiye'deki ilk COVİD-19 vakası, 9 Mart 2020'de hastaneye başvuran 44 yaşında bir erkekti. Hastalıkla ilişkili ilk ölüm 17 Mart 2020'de gerçekleşti. 14 Kasım 2020 tarihi itibariyle ülkemizde toplam tespit edilen vaka sayısı 408 bin, iyileşen vaka 349 bin, ölüm ise 11.326 olarak gerçekleşti (13).17 Kasım 2021 tarihi itibariyle ülkemizde toplam tespit edilen vaka sayısı 9 milyon 58 bin, iyileşen vaka 8 milyon 637 bin ,ölüm ise 79.322 olarak gerçekleşti (Coronovirus Cases Worldometers)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

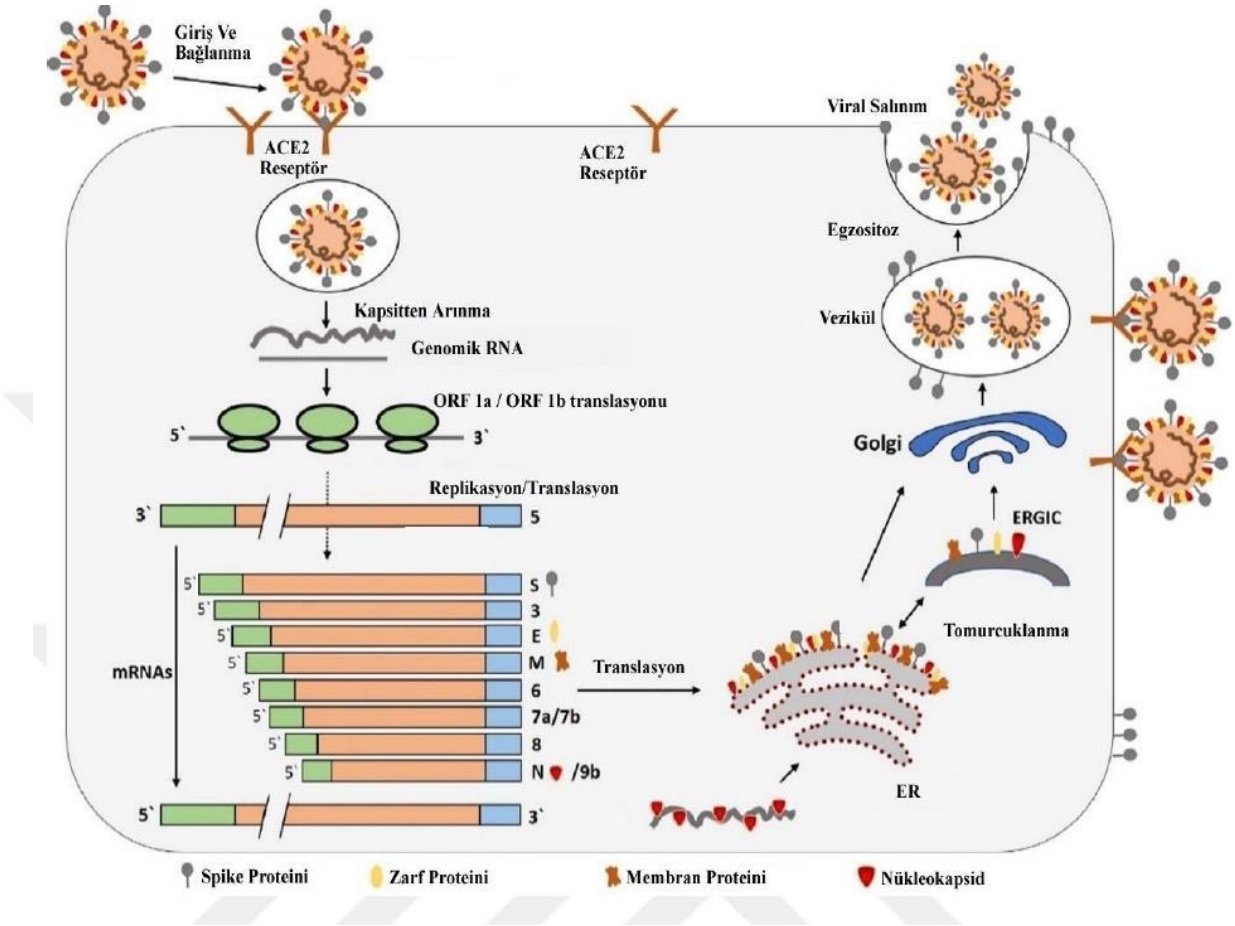
SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 insanlarda korunmak için iyi bir şekilde adapte edilmediğinden, muhtemelen diğer zoonotik rezervuarlar aracılığıyla yayılmaları muhtemeldir; bir ara konakçı türü özellikle, yeni koronavirüsün insandan insana bulaşma oranı önemli ölçüde yüksektir ve bu da virüsle enfekte hastalarda geniş bir klinik belirtiler yelpazesine neden olur (14).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, anakara Çin'deki (Hubei eyaleti dışında) SARS-CoV-2'nin değişen epidemiyolojisini ve bulaşma dinamiklerini tasvir etmeye çalıştı ve virüsün bulaşmasını durdurmak için atılan ilk adımların salgını yavaşlatmada etkili olabileceği sonucuna vardı. Devam eden pandeminin kontrolüne yönelik temel stratejiler, kontrol önlemi politikalarına ve gözetleme ve izolasyon, temas izleme, hareket kısıtlamaları, sosyal mesafe, el yıkama ve toplumda artan farkındalık gibi insan davranışlarına bağlıdır (8). Asemptomatik taşıyıcılar da bir enfeksiyon kaynağı olabilir. Hastalığın kuluçka süresi 1-14 gün, genellikle 3-7 gündür ve hatta 24 güne ulaşabilir, bu da enfeksiyon taramasını zorlaştırır. Ek olarak, hastalık esas olarak solunum damlacıkları ve temas yoluyla yayılır (15).

2.3. ETİYOLOJİ

SARS-CoV-2, yüzeyde ifade edilen sivri uçlu glikoproteinlere sahip, bir ‘korona’ oluşturan zarflı tek sarmallı bir RNA (ssRNA) virüsüdür. SARS-CoV-2 genomu, SARS-CoV'ye %79,6 genetik kimlik gösterir ve dört anahtar proteinden oluşur (16). S proteini, SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelere bağlanmasını ve girmesini sağlar, membran (M) proteini, viral membranın bir bütünlük bileşenidir ve nükleokapsid (N) proteini, viral RNA'ya bağlanır ve nükleokapsidi destekler (17, 18). Oluşumu, virüs tomurcuklanmasına, RNA replikasyonuna ve mRNA replikasyonuna yardımcı olur. Zarf (E) proteini, etki mekanizması ve yapısı bakımından en az anlaşılan proteindir, ancak görünüşte viral birleşmede, salımda ve patogenezde rol oynar. Virüsün S proteini, transmembran proteaz serin (TMPRSS2) tarafından konak hücre yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanır (19, 20). TMPRSS2, membran füzyonu yoluyla konakçı

hücreye viral giriş sırasında S proteinini iki alt birim, S1 ve S2'ye böler. ACE2 ekspresyonu nazal epitel, akciğer, kalp, böbrek ve bağırsakta her yerde bulunur, ancak nadiren immün hücrelerde eksprese edilir (18, 19).



Şekil 2.1. SARS CoV2'nin ACE2 reseptörü aracılığı ile hücreye girişi ve hücre içi organelleri ve proteinleri kullanarak çoğalması

2.4. KLİNİK

Semptomların 2-14 günlük bir kuluçka döneminden sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. Enfekte olan kişilerin %97,5'inde 11,5 günde başlamıştır. SARS-CoV-2 semptomlarının başlangıcından ölüme kadar geçen süre, yaşa ve hastanın bağışıklık sisteminin durumuna bağlı olarak 6 ila 41 gün arasında değişmiştir (21).

Kötü etkilenen yaş aralığı, çoğunlukla orta yaş (40-59 yaş) ve yaşlı (> 60 yaş) olan hastalardır. Ek olarak, çalışmalar SARS-CoV-2 hastalığının 60 yaşın

altındakilere kıyasla yaşlılarda daha hızlı ilerlediğini bildirmiştir. Wuhan'da laboratuvar onaylı 1099 hastayı analiz eden bir araştırma çalışması, ateş (%88,7), öksürük (%67,8), yorgunluk (%38,1), balgam üretimi (%33,4) gibi hafif ve orta dereceli semptomlarla karakterize ortak klinik özellikler bulmuştur. Nefes darlığı (%18,7), boğaz ağrısı (%13,9) ve baş ağrısı (%13,6) da bu hastalarda görülebilen semptomlardan bazılarıdır. Ancak hastaların bir kısmında ishal (% 3,8) ve kusma (% 5,0) ile gastrointestinal semptomlar da görülebilmektedir. Ateş ve öksürük, SAR-CoV-2 ile ilişkili en baskın semptomlardır ve ortalama sıcaklık 39°C'dir. Bildirilen diğer semptomlar halsizlik, solunum sıkıntısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı, tat ve/veya koku kaybıdır.

ABD'deki "*Centers for Disease Control and Preventio"* (CDC)ye bildirilen, semptom durumu bilinen 370.000'den fazla doğrulanmış COVİD-19 vakasının raporunda gösterildiğine göre hastalarda en sık karşılaşılan şikayetler aşağıda sıralanmıştır (7):

- Yüzde 50 öksürük
- Yüzde 43 ateş (öznel veya> 100,4 ° F / 38 ° C)
- Yüzde 36 miyalji
- Yüzde 34 baş ağrısı
- Yüzde 29 dispne
- Yüzde 20 boğaz ağrısı
- Yüzde 19 ishal
- Yüzde 12 bulantı / kusma
- Her birisi için yüzde 10'dan daha az sıklıkla, koku veya tat kaybı, karın ağrısı ve burun akıntısı

Her yaşta şiddetli akciğer hasarı tanımlanmıştır ancak, yaşlılar veya çoklu ek hastalıklara sahip olanlar gibi bazı yüksek riskli kişilerde, virüsün şiddetli interstisyel pnömoniye, ARDS'ye ve ardından multiorgan yetmezliğine neden olma olasılığı da bulunmaktadır. COVİD-19, organ hasarı ve işlev bozukluğunun yanı sıra ciddi akciğer enfeksiyonuna, solunum yetmezliğine neden olabilir (3, 22). Onaylanmış SARS-CoV-2 vakalarının yaklaşık % 80'inde, hastalığın sadece hafif ila orta dereceli formu görülmekte ve hastaların yaklaşık % 12'sinin yaşlı olduğu

bildirilmektedir. Hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi altta yatan komorbiditeleri olan asemptomatik SARS-CoV-2 taşıyıcılarında dahi, sonradan ölümle sonuçlanabilen şiddetli tabloların gelişebileceği bildirilmektedir (23).

50 yaş ve üzerindeki hastalar, COVİD-19 nedeniyle toplam ölümlerin >% 94'ünü oluşturan en yüksek ölüm oranına sahip kesimdir. Bunun tersine, 18-29 yaş arası bireyler %23,3 ile toplam vakaların en yüksek yüzdesine sahiptir, ancak bu grup sadece ~%0,5'lik bir ölüm oranına sahiptir. Daha yaşlı yetişkinler, HT, diyabet, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireyler daha kötü COVİD-19 sonuçlarıyla ilişkili durumlara sahiptir. Bu koşullar, 60 yaşın üzerindeki yetişkinleri, daha genç aynı özelliklere sahip kişilere kıyasla karmaşık bir COVİD-19 enfeksiyonu ve ölüm riski geliştirme açısından daha yüksek risk altında bırakmaktadır. Bu nedenle, SARS-CoV-2, zayıf bağışıklık fonksiyonları nedeniyle kronik hastalığı olan yaşlıları kötü etkileme olasılığı daha yüksektir. Ayrıca, COVİD-19'un erkekleri daha fazla enfekte ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kadınların viral enfeksiyonlara daha az duyarlı olması, muhtemelen X kromozomunun ve seks hormonlarının sonuçlarıdır şeklinde bilgiler de bulunmaktadır. (22, 24). 80 yaşın üzerindeki hastaların % 50'sinde vaka ölüm oranı artmıştır. Bu da virüse karşı daha güçlü bağışıklık tepkisi ile çoğu durumda, ölüm nedeni solunum yetmezliği, septik şok veya multi organ yetmezliğidir. Aslında, artan C-reaktif protein (CRP), lenfopeni ile karakterize, bozulmuş bağışıklığın önemli bir faktörüdür. Bu nedenle, SARS-CoV-2, zayıf bağışıklık fonksiyonları nedeniyle kronik hastalığı olan yaşlıları kötü etkileme olasılığı daha fazladır (22).

2.5. LABORATUVAR

COVİD-19 tanısı ile hastanede takip edilen hastalar arasında lenfosit sayısında azalma, AST, ALT seviyesinde artış, yüksek LDH seviyeleri, inflamasyon değerlerinde artış (ferritin, CRP veya sedimantasyon vb.) ve koagülasyon parametrelerinde (D-dimer, INR, fibrinojen) bozulmalar yaygın görülen laboratuvar bulguları arasında yer alır. Lenfopeni, COVİD-19'un laboratuvar bulguları arasında

en yaygın bulunanıdır ve hastaların %83,2'sinde lenfopeni bulunmaktadır. Hastaların %36,2'sinde trombositopeni ve %33,7'sinde ise lökopeni gelişebilmektedir (25).

Newyork'ta 393 erişkin COVİD-19 hastası ile yapılan bir çalışmada hastaların %90'ında lenfopeni, %27'sinde trombositopeni ve çoğunda yüksek karaciğer fonksiyon değerleri ve inflamatuar belirteçler olduğu gösterilmiştir (26).

CRP karaciğerde sentezlenen, enfeksiyona veya doku hasarına bağlı inflamasyon ile artış gösteren bir akut faz reaktanıdır. CRP, hastalık gelişimi ile ilişkilendirilmekte ve şiddetli COVİD-19 hastalığı için erken bir prediktör olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (27).

Düşük trombosit sayısı, COVİD-19 hastaları için artmış ciddi hastalık ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir ve hastanede kalış sırasında klinik hastalığın kötüleşmesinin bir göstergesi olabileceğine dair veriler yer almaktadır (27). En son yayınlanan 2019 Yeni Koronavirüs Pnömonisi Tanı ve Tedavi Programına göre, COVİD-19 hastaları hafif, orta, şiddetli ve kritik sınıflandırmalara ayrılmıştır. Beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, lenfopeni, CRP gibi bazı hematolojik parametrelerin ve LDH, kreatin kinaz (CK) ve troponin gibi bazı biyokimyasal parametrelerin COVİD-19 şiddeti ile ilişkili olabileceğine dair bildirimler mevcuttur (27, 28).

Şiddetli COVİD-19 hastalarında, daha hafif hastalığı olanlara göre daha sık karaciğer disfonksiyonu belirtileri görülüyor. Birçok YBÜ hastasında ALT, AST ve toplam bilirubin düzeylerinde artış gözlenmiştir (28, 29).

Henry ve arkadaşlarının yaptıkları, 3377 COVİD-19 pozitif hastayı içeren 21 çalışma üzerinde yapılan bir meta-analizde, şiddetli ve ölümcül hastalığı olan hastalarda hafif hastalığı olan ve hayatta kalanlara kıyasla WBC'de anlamlı artış ve lenfosit ve trombosit sayısında anlamlı düzeyde azalma olduğu sonucuna varmışlardır (29).

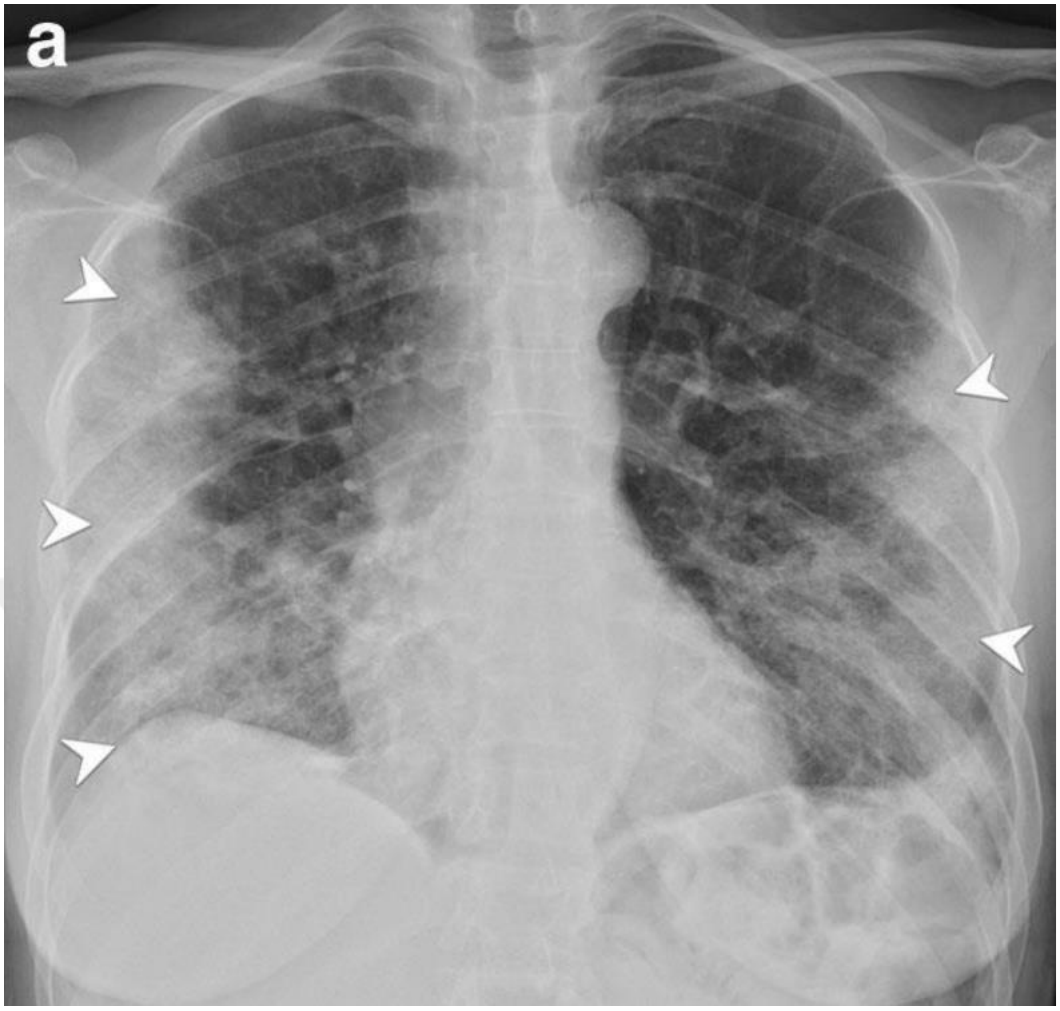
Aktif makrofajlar tarafından üretilen sitokinler arasında IL-6'nın anahtar rol oynadığı görülebilmektedir. Yüksek sitokin seviyeleri, COVİD-19'un ölümcül komplikasyonlarından da sorumlu olabileceğine dair kanıtlar da mevcuttur. CRP, karaciğerde IL-6 tarafından indüklenen, spesifik olmayan bir akut faz proteinidir ve inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarının hassas bir biyobelirtecidir. CRP'nin

ekspresyon seviyesi normal dönemlerde genellikle düşüktür, ancak akut inflamatuvar yanıtlar sırasında hızla ve önemli ölçüde artar (30).

Prokalsitonin, hormonal aktivitesi olmayan bir glikoproteindir ve kalsitoninin öncüsüdür. Serum prokalsitonin seviyeleri, normal zamanlarda, genellikle düşüktür veya saptanamaz. Prokalsitonin seviyeleri bakteriyel enfeksiyonlarla artar ve viral enfeksiyonlarla nispeten düşük kalır ve bu nedenle bakteriyel ve viral enfeksiyonları ayırt etmek için kullanılabilir. Yüksek prokalsitonin seviyeleri, şiddetli COVİD-19 hastalarının eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlara sahip olabileceğini de akla getirmektedir (30, 31).

2.6. GÖRÜNTÜLEME

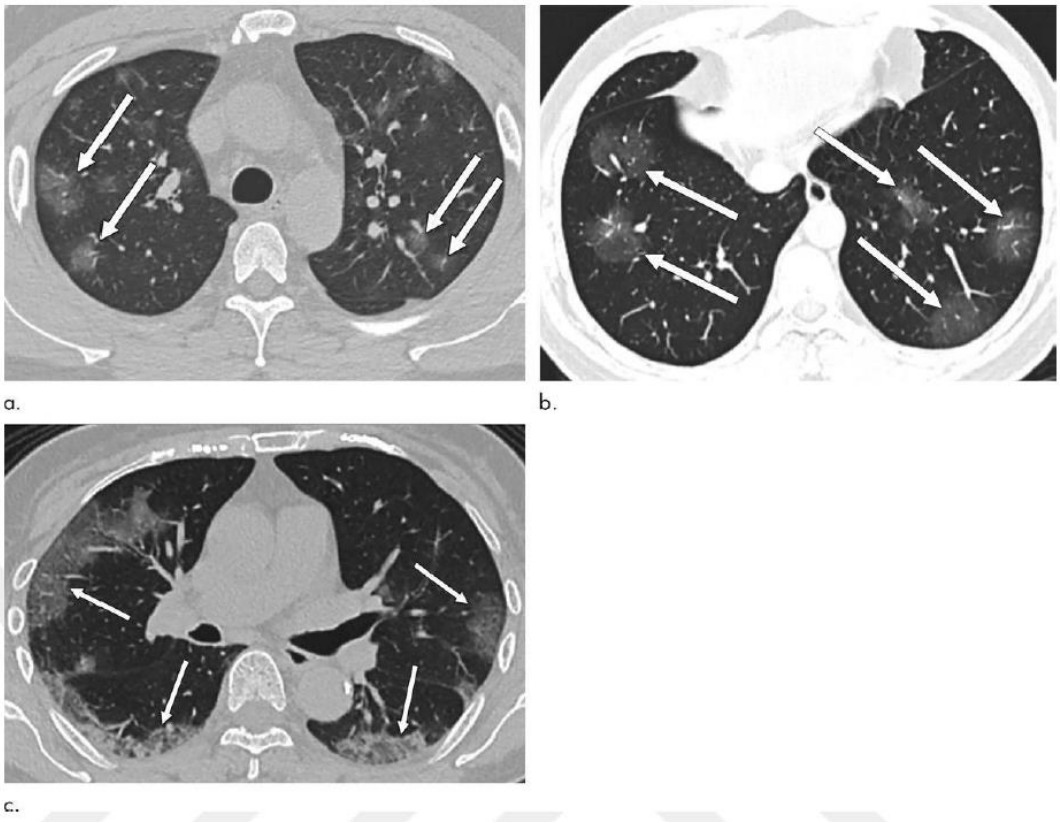
COVİD-19'u tespit etmek ve teşhis etmek için göğüs röntgeni ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi radyolojik görüntüleme teknikleri kullanılabilmektedir (32). Konvansiyonel göğüs röntgeni incelemesi özgül değildir, COVİD-19'a karşı düşük duyarlılığa sahiptir. COVİD-19'lu hastaların ayırıcı tanısında veya hastalığın tedavi takibinde akciğer görüntülemelerinin endikasyonu olmasına rağmen, COVİD-19'un doğrudan teşhisi için önerilmemektedirler. Hafif durumlarda, X-ışını görüntüsü normal olabilir veya X-ışını üzerinde görülemeyecek veya tamamen dağınık 'bulanık' olarak görülebilecek kadar buzlu cam değişiklikleri ortaya çıkabilir. Tipik durumlarda, yuvarlak, bilateral ve periferik yerleşimli infiltratrasyonlar görülebilir, ancak daha ağır durumlarda, X-ışını görüntüsü ARDS benzeri bir görüntüye dönüşebilen, daha belirgin, dağınık ve konsolide infiltratlar halinde tespit edilebilir (33).



Şekil 2.2. Çoğunlukla çevresel buzlu cam opasiteleri olan, konsolidasyon baskın, akciğer grafisi

COVİD-19 pnömonisi olan hastalarda yaygın olarak görülen BT bulgularının temel kaynağı, akut interstisyel akciğer hasarının ekspresyonu ve virüsün pnömositlere içselleştirilmesiyle tetiklenen sitokin fırtınasının neden olduğu parankimal değişikliklerden oluşmaktadır. Yapılan post-mortem çalışmalarda, COVİD-19 hastalarının akciğerlerindeki histolojik değişiklikler değerlendirilmiş ve bu hastalarda pulmoner ödem, hiyalin membranlar ve alveolar hücresel eksüdaların olabileceği gösterilmiştir. Buzlu cam opasiteleri ve fokal konsolidasyonlar, tespit edilen en yaygın BT bulguları arasında sayılabilir. Kesin COVİD-19 teşhisi konulan 919 hastayı içeren sistematik bir derlemede, buzlu cam opasiteleri %88'e varan bir oranda, en erken anormallikler olarak bildirilirken, konsolidasyonlar hastaların yaklaşık %32'sinde tanımlanmıştır. Buzlu cam opasiteleri hem izole bir biçimde hem

de odak konsolidasyon alanlarıyla ilişkili olabilirken, saf konsolidasyonlar nadir görülen bir bulgudur. Parankimal lezyonların dağılımı genellikle bilateral (%88), multilobar (%78) ve periferik (%76) yerleşimli olup, sıklıkla akciğerlerin arka bölgelerinin tutulumu (%80) olabilmektedir. Ek olarak, interlobüler septal kalınlaşma, bronşektazi ve hale işareti gibi diğer bazı göğüs BT bulguları daha düşük prevalansla bildirilmiştir. Aksine, nadiren plevral ve perikardiyal efüzyonlar, mediastinal lenfadenopati ve pulmoner nodüller gözlenebilmektedir (34, 35).



Şekil 2.3. COVİD-19 tanısıyla takip edilen hastaların BT bulguları

(a) 36 yaşında erkek hasta çift taraflı buzlu cam opasiteleri, (b) 44 yaşındaki bir erkekte elde edilen daha büyük buzlu cam opasiteleri, (c) 65 yaşında bir kadından elde edilen aksiyal BT görüntüsünde bilateral buzlu cam ve konsolidatif opasiteler

COVİD-19 pnömonisi ile ilişkili göğüs BT bulgularını inceleyen, ilk tanıdan hastanın iyileşmesine kadar olan değişimi belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, hastalar 4 günlük aralıklarla incelenmiş ve göğüs BT'de gelişen anormalliklerin yaklaşık 10 gün sonrasında zirve noktaya ulaştığı bildirilmiştir. İyileşme belirtilerinin

ise semptomların ilk başlamasından yaklaşık 14 gün sonra başlayabildiği gösterilmiştir (34).

2.7. TANI

COVİD-19 hastalığı öncelikle yeni başlamış ateş veya solunum yolu semptomları (örn. öksürük, nefes darlığı) bulunan hastalarda düşünülmelidir. Bunun dışında nedeni tespit edilmemiş ciddi alt solunum yolu hastalığı bulunan hastalarda da düşünülmelidir. COVİD-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayırabilen spesifik bir klinik özellik olmamakla beraber hasta; son 14 gün içinde COVİD-19'un toplumla bulaştığı bir yerde bulunur veya bu yere seyahat etmesi öyküsü var ise maruziyet için yüksek riskli kabul edilir. Son 14 gün içinde, sağlık ortamlarında çalışmak da dahil, onaylanmış veya şüphelenilen bir COVİD-19 vakası ile yakın temas öyküsü bulunan kişiler yüksek riskli olarak kabul edilmelidir. Koronavirüs varlığı için kesin tanı, gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) pozitifliğine dayanır. COVİD-19'un güçlü bulaşıcılığı nedeniyle, hastaları imkan olan en kısa sürede tanımlamak, izole etmek ve tedavi etmek için hızlı ve doğru tanı yöntemlerine acilen ihtiyaç duyulmaktadır, bu da ölüm oranlarını ve kamu kontaminasyonu riskini azaltabilecektir (36, 37).

Olası COVİD-19 vakalarının belirlenmesinden sonra, enfeksiyonun laboratuvar teşhisinin yapılarak, tanının keskinleştirilmesi önem arz etmektedir. CDC COVİD-19 hastalık tanı, teşhisi ve tedavi için öneriler sunmaktadır, ancak bu önerilerin yerel halk sağlığı otoriteleri tarafından değerlendirilip o bölge için uygun tanı ve tedavi rehberlerinin oluşturulması önerilmektedir. Tercih edilen tanı koyma test yöntemi, SARS-CoV tanısı için geliştirilene benzer şekilde, gerçek zamanlı RT-PCR testidir. Viral kültürlerin yapılması tavsiye edilmez (38, 39).

Semptomların başlamasından sonraki 5 ila 6 gün içinde, COVİD-19'lu hastalar üst ve alt solunum yollarında yüksek viral yükler göstermiştir. Bir nazofaringeal (NP) sürüntü ve / veya bir orofaringeal (OP) sürüntü, genellikle erken enfeksiyonun taranması veya teşhisi için önerilir. Hasta tarafından daha iyi tolere edildiği ve örneği alan kişi için daha güvenli olduğu için tek bir NP sürüntü çubuğu tercih edilen yöntem haline gelmiştir. Wang ve arkadaşları Çin'de COVİD-19 salgını

sırasında OP sürüntülerin (n = 398) nazal sürüntülerden (n = 8) çok daha sık kullanıldığını bildirmişlerdir; ancak, SARS-CoV-2 RNA tespitinde OP sürüntülere göre (%32) nazal sürüntülerdeki pozitiflik tespit etme oranının (% 63) önemli ölçüde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bir NP sürüntü örneğini düzgün bir şekilde elde etmek için, sürüntü çubuğunun nazal kaviteye derinlemesine yerleştirilmesi gerekir. Hastalar büyük olasılıkla bu durumdan rahatsız olacaklardır, ancak bu durum, testin daha doğru sonuçlanması için gereklidir. Sürüntü çubuğu, üç kez döndürülmeli ve 10 saniye yerinde tutulmalıdır. Pamuklu çubuklar, polyester gibi floke edilmiş toksik olmayan sentetik liflerin yanı sıra sentetik naylon saplara sahip olmalıdır. Bir NP/OP sürüntü örneğini toplamak, özellikle COVİD-19 salgını araştırması devam ederken havadan bulaşmanın gösterilmesi durumunda, teorik olarak SARS-CoV-2 iletme riski taşıyabilir. Kişisel koruyucu ekipman (KKD), bu tür KKD'lerin azlığı nedeniyle kullanılamıyorsa, üst solunum yolu örneklerini toplamak için başka yollara ihtiyaç duyulacaktır. COVİD-19 pnömonisinden şüphelenilen hastaları değerlendirmek için bir üst solunum yolu örneği toplamak için alternatif bir seçenek, kendi kendine toplanan tükürük örneğidir (38, 39).

Toplandıktan sonra, sürüntü örnekleri, ideal olarak soğutulmuş koşullar altında klinik mikrobiyoloji laboratuvarına hızlı ulaşım için viral (evrensel) taşıma ortamına yerleştirilmelidir. Bununla birlikte, bazı durumlarda tükürük / NP'ler / OP'lerin erken enfeksiyonu atlayabileceği ve ilerlemiş enfeksiyon tablolarında replikasyonun alt solunum yoluna kaymış olabileceği unutulmamalıdır. Tekrarlanan testler veya alt solunum yolu örneklerinin alınması gerekebilir. Ayrıca, influenza ve respiratuar sinsityal virüsler gibi diğer solunum yolu viral patojenleri de dışlanmalıdır. Bir hastada COVİD-19 pnömonisiyle tutarlı bir klinik, viral pnömoni tablosu, potansiyel bir maruziyet geçmişi ve / veya radyografik bulgular (akciğer BT veya manyetik rezonans görüntüleme taraması) varsa, tekrarlanan testler özellikle önemli olabilir (39).

COVİD-19 tanısı için örnekleme, en yüksek viral yüke sahip olduğu için balgam veya bronkoalveolar lavaj gibi alt solunum yolu örneklerini toplayarak da yapılabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinin en yüksek SARS-CoV-2 RNA oranını verdiğini ortaya koymuştur,

ancak bu çalışma NP sürüntü örneklerinden elde edilen sonuçlar ile karşılaştırılmamıştır (39).

Bununla birlikte, COVİD-19 pnömonisi olan bazı hastaların, dışkı materyallerinde SARS-CoV-2'nin yüksek viral RNA yükleri olduğu tespit edilmiştir ve bu durum solunum yolundan gecikmiş saçılma olduğunu işaret edeceği belirtilmektedir. Ancak, ciddi enfeksiyon tablosu olan hastalarda enterik tutulum olabileceği de gösterilmiştir. Bu nedenle, doğrudan solunum örneklemesinin yanı sıra, ilerlemiş COVİD-19 vakalarında SARS-CoV-2'yi tespit etmek için tercih edilen yöntem, rektal sürüntü ile gerçek zamanlı RT-PCR olabilir (38).

SARS-CoV-2 virüsü, nadir durumlarda plazmada saptanabilir ve ciddi kritik hastalığın belirteci olarak kabul edilebilir, ancak klinik tanıya yardımcı olma rolü sınırlıdır. Akut klinik hastalık durumlarında, antikor titrelerinde dört kat artış olup olmadığını araştırmak için 2-4 hafta arayla eşleştirilmiş serum örneği kullanılabilir. Ancak seroloji, akut SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tespit etmek için pratik anlamda bir tanı aracı olarak kullanılamaz (38).

2.8. COVİD-19 AŞI ÇALIŞMALARI

COVİD-19 aşısının etkinliğinin ve ciddi hastalığa karşı koruma sağlayabileceğine dair birkaç üretici tarafından yapılan klinik çalışmaların yakın zamanda duyurulmasından sonra, hızla aşılama kampanyaları başlamıştır ve tüm dünyada aşılama oranları her geçen gün artış göstermektedir. Milyarlarca dozda yüksek kaliteli aşıların nasıl üretileceği, aşı satın alımlarının nasıl destekleneceği, tedarikin koordinasyonunun nasıl yapılacağı, aşıların eşit dağılımının ve küresel aşı dağıtımının lojistiğinin nasıl olacağı halen tartışmalı konulardandır. Bunların tümü, hedeflenen kitlesel bir aşılama kampanyasının başlangıcında belirlenmesi gereken önemli konulardandır. Ayrıca, aşılama rejimlerinin optimizasyonu, takviye dozlar, korumanın gücü, aşı etkinliği, aşı etkinliğini iyileştirmek için yanıtlanması gereken aşılarla ilgili ek bilimsel sorular devam etmektedir. Etkinlik sonrası görevlerin zamanında ve koordineli bir şekilde yürütülmesi, pandemiyi etkili ve verimli bir şekilde tamamlayacaktır (40).

Güvenli ve etkili bir aşı geliştirebilmek için ortalama 6 ila 18 aylık bir zaman takvimi mevcuttu. Daha önce benzeri görülmemiş bu çabada, insan klinik deneylerinde 50'den fazla aday aşı ve etkinlik testinde ise 18 adet olmak üzere çeşitli gelişim aşamalarında bulunan 200'den fazla aday aşı çalışması oluşturuldu. Bugüne kadar, Pfizer/Biontech %95'lik etkinliğe sahip; Gamaleya %92 etkinliğe, Moderna %94,5 etkinliğe ve AstraZeneca %70 etkinliğe sahip olduğu açıklanmıştır. Sinopharm %79'luk bir etkinlik açıklamıştır ve Sinovac (başka bir Çinli şirket) etkinlik denemelerine katılan birkaç ülkede, %50, %65, %78 ve %91'lik (aynı ürün için) etkinlikler açıklamıştır.

Pfizer/BioNTech ve Moderna, koronavirüs hastalığı 2019 (COVİD-19) spike glikoproteini eksprese eden RNA aşılarıyken, Gamaleya ve AstraZeneca'dan (Oxford Üniversitesi ile ortak olan) aşılar adenovirüs vektör platformlarından spike protein eksprese eder. Sinopharm ve Sinovac ise tamamen inaktive edilmiş virüs aşılarına sahiptir (40). Koruyucu bağışıklık tepkilerinin kalıcı olup olmadığını henüz bilmiyoruz. Aşı sonrasında yeniden SARS-CoV-2 ile enfeksiyonlar bildirilmektedir.

Koruma süresini uzatmak için ek pekiştirici dozlar gerekli olabilir. Daha önce enfekte olmuş kişilerin aşılamadan fayda sağlayıp sağlamayacağı da belirsizdir, ancak bu noktada SARS-CoV-2'ye karşı aşılama enfeksiyon durumuna bakılmaksızın yapılmalıdır (41).

2.9. TEDAVİ

COVİD-19 hastalığının şu an için önerilen spesifik antiviral bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığın klinik yönetimi enfeksiyonun önlenmesini, kontrolünü ve gereklilik halinde oksijen ve yapay solunum desteği ile birlikte destekleyici tedavileri içermektedir (42).

Tüm kılavuzlar, genellikle komplike olmayan solunum yolu enfeksiyonları olarak tanımlanan ve hastaneye yatmayı gerektirmeyen hafif vakalar için oybirliğiyle semptomatik tedaviyi önermektedir (42). Akut COVİD-19 seyrinde tedavi ilk başlarda COVİD-19 ile ilişkili komplikasyonları tespit etmeye ve tedavi etmeye odaklanırken, akut fazdan iyileştikten sonra bazı hastalar kalıcı veya yeni semptomlar için değerlendirme ve tedavi gerektirir.

● **Akut COVİD-19**: Hastalığın başlangıcını takiben 4 haftaya kadar COVİD-19 semptomları

● **Devam eden semptomatik COVİD-19**: Hastalığın başlangıcından 4 ila 12 hafta sonra kadar süren COVİD-19 semptomları

● **COVİD-19 sonrası**: COVİD-19 sırasında veya sonrasında gelişen semptomlar ≥12 hafta devam ediyor, alternatif bir tanı ile açıklanmıyor ise (43)

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2, ACE reseptörüne bağlanmak için bir glikoprotein (sivri protein) kullanan, Betacoronavirus cinsi içinde genetik olarak bulunan bir RNA virüsüdür. Bağlandıktan sonra, serin proteaz TGRBSS2, hücreye virüs girişini kolaylaştırır. Yakın tarihli bir çalışmanın sonuçları COVİD-19 hastalarında, hastaların % 100'ünün semptomatolojinin başlangıcından yaklaşık 17-19 gün sonra IgG için pozitif test elde edildiğini ve 20-22 gün sonra %94,1'lik bir tepe noktası olduğunu göstermektedir. Ek olarak, ilk 3 haftadan sonra SARS-CoV-2'ye özgü IgG ve IgM antikor titrelerinde bir artış olduğunu, ancak IgG seviyeleri ile hastaların klinik özellikleri arasında korelasyon olmadığı görülmektedir. SARS-CoV-2 ile enfeksiyonun ardından bazı enfekte kişiler asemptomatik kalabilir veya sadece hafif üst solunum semptomları gösterebilir, bazı hastalardda ise yoğun bakımda entübasyon gerektiren komplikasyonlar gelişip pnömoni ve şiddetli ARDS gelişebilir. Viral maruziyetin kümülatif dozu ile doğal bağışıklık tepkisinin (IgA, IgM, MBL antikorları) etkinliği arasındaki dengenin COVİD-19'un seyrinde çok önemli olduğunu vurgulayan literatürde çalışmalar da bulunmaktadır. Özellikle bu durum ateş, kas yorgunluğu ve ağrının eşlik ettiği üst solunum yolu enfeksiyonu ile karakterize olan COVİD-19'un ilk aşamasını tanımlar. Hastalığın bu ilk aşamasında bulantı veya kusma ve ishal nadirdir. İkinci aşama, dispne ve zatürre başlangıcı ile karakterizedir (44). Üçüncü aşama, bir sitokin fırtınasının hakim olduğu kötüleşen bir klinik senaryo ve bunun sonucunda, küçük damarların trombozu ile akciğerde arteriyel ve venöz vaskülopatiye neden olan lokal ve sistemik sonuçlar oluşturan hiperinflamatuar durumdur. ARDS'ye kadar ciddi akciğer lezyonlarına doğru ilerleme ile karakterizedir ve bazı durumlarda yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) neden olabilmektedir. Akut kalp ve böbrek hasarı, sepsis ve ikincil enfeksiyonlar bu

aşamada en sık bildirilen diğer komplikasyonlardır. Dördüncü aşama, ölüm veya iyileşme ile karakterizedir**.** Mortalite, ileri yaş, komorbiditelerin varlığı, daha yüksek hastalık şiddeti, solunum yetmezliğinin kötüleşmesi, yüksek D-dimer ve CRP seviyeleri, düşük lenfosit sayısı ve enfeksiyonlarla ilişkilidir (44).

Tablo 2.1. Şiddetli COVİD-19 ile ilişkili laboratuvar özellikleri

Anormallik	Olası eşik
Şu bölgedeki yükseklikler:	
▪ D-dimer	> 1000 ng / mL (normal aralık: <500 ng / mL)
▪ CRP	> 100 mg / L (normal aralık: <8.0 mg / L)
▪ LDH	> 245 birim / L (normal aralık: 110 ila 210 birim / L)
▪ Troponin	> 2 × normalin üst sınırı (yüksek troponin T için normal aralık: kadınlar 0 ila 9 ng / L; erkekler 0 ila 14 ng / L)
▪ Ferritin	> 500 mcg / L (normal aralık: dişiler 10 ila 200 mcg / L; erkekler 30 ila 300 mcg / L)
▪ CPK	> 2 × normalin üst sınırı (normal aralık: 40-150 birim / L)
Azalma:	
▪ Mutlak lenfosit sayısı	<800 / microL (≥21 yaş için normal aralık: 1800 ila 7700 / microL)

Şu anda, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde hiçbir tedavi çok etkili değildir, ancak esas olarak kullanılan ilaç sınıfları arasında antiviral ajanlar, inflamasyon inhibitörleri, düşük moleküler ağırlıklı heparinler, plazma ve hiperimmün immünoglobulinler bulunur. COVİD-19'un patolojik özelliklerine ve farklı klinik aşamalarına dayanarak, klinik araştırmacılar çeşitli olası tedavileri kullanıyor ve test ediyor. SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının erken aşamalarında, antiviral ajanlar hastalığın ilerlemesini önleyebilirken, immünomodülatör etkili antiviral ajanlar kritik COVİD-19 hastalarında klinik sonuçları iyileştiriyor gibi görünmektedir (44).

Deksametazon ve/veya diğer glukokortikoid tedavi seçenekleri: Oksijen takviyesi veya ventilatör desteği alan ciddi COVİD-19 hastaları için deksametazon önerilmektedir. Deksametazon tedavisinin günde 6 mg dozunda 10 gün veya taburcu olana kadar kullanılması önerilmektedir. Deksametazon mevcut değilse, diğer glukokortikoidleri eşdeğer dozlarda kullanmak mantıklıdır (örneğin, toplam günlük hidrokortizon 150 mg, metilprednizolon 32 mg veya prednizon 40 mg), ancak bu alternatiflerin kullanımını destekleyen veriler deksametazon için olanlardan daha sınırlıdır. Aksine, deksametazonun (veya diğer glukokortikoidlerin)

hafif ila orta dereceli COVİD-19'un (oksijen almayan hastalar) önlenmesi veya tedavisi için kullanılmaması yönünde tavsiyeler bulunmaktadır (44).

Remdesivir: SARS-CoV-2'ye karşı in-vitro aktiviteye sahip yeni bir nükleotid analoğudur. Şiddetli hastalığı olan hastalar arasında, düşük akışlı tamamlayıcı oksijene ihtiyaç duyanlar için remdesivir kullanımının mortaliteyi azaltabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Bununla birlikte, remdesivir'in optimal rolü belirsizliğini korumaktadır. *Infectious Diseases Society of America* ve *National Institutes of Health* dahil olmak üzere diğer kılavuzlar, remdesivir'in ilave oksijene ihtiyaç duyan hastanede yatan hastalarda kullanılmasını önermektedir. Önerilen yetişkin dozu, 1. günde intravenöz olarak 200 mg ve ardından toplam 5 gün boyunca günlük 100 mg'dır (klinik iyileşme yoksa ve mekanik ventilasyon veya ECMO kullanan hastalarda 10 güne uzatılabilir) (45).

Baricitinib - Baricitnib, romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir *Janus kinase* inhibitörüdür. İmmünomodülatör etkilere ek olarak, viral girişi önleme yoluyla potansiyel antiviral etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) FDA, oksijen veya ventilatör desteğine ihtiyaç duyan COVİD-19 hastalarında remdesivir ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere baricitinib (14 güne kadar oral yoldan 4 mg) için bir acil kullanım onayı yayınladı. Ancak, bu tür hastalarda remdesivir tedavisine rutin olarak baricitinib eklenmesi önerilmemektedir. Remdesivir tedavisine baricitinib eklenmesinin, iyileşme süresini biraz iyileştirdiği görülmektedir. Glukokortikoidlere kontrendikasyonları olan ve remdesivire başlayan nadir hastalar için barisitinib eklemek makul bir yaklaşımdır. Baricitinib, remdesivir olmadan kullanılmamalıdır.(46)

Interlökin-6 yolağı inhibitörleri (örneğin; tocilizumab): Belirgin şekilde artmış inflamatuar belirteçler (örn., d-dimer, ferritin) ve yüksek pro-inflamatuar sitokinler [interlökin (IL)-6 dahil] kritik ve ölümcül COVİD-19 ile ilişkilidir ve inflamatuar yolun bloke edilmesi hastalığın ilerlemesini önleyebilir. IL-6 yolunu hedefleyen birkaç ajan, COVİD-19 tedavisi için randomize çalışmalarda değerlendirilmiştir. İnterlökin-6 reseptör bloke edici ajanlardan *tocilizumab, sarilumab* ve doğrudan IL-6 inhibitörü *siltuximab* bu tedavi yöntemlerine örneklerdir. Yüksek akışlı oksijene (*High flow oxygen*) veya daha yoğun solunum desteğine ihtiyaç duyan ve YBÜ'ye

kabul edildikten veya YBÜ düzeyinde bakım alan 24 ila 48 saat içinde olan bireyler için tocilizumab tedavisi (tek doz olarak 8 mg/kg) önerilmektedir. İlaç kaynakları izin veriyorsa, deksametazonun başlamasına rağmen klinik olarak yüksek akışlı oksijene doğru ilerliyorlarsa, düşük akışlı oksijen takviyesi alan seçilmiş hastalar için vaka bazında tosilizumab önerilmektedir (47).

İmmün-plazma: COVİD-19'dan iyileşen bireylerden elde edilen plazma, pasif antikor bazlı bağışıklık sağlayabilir. Nötralize edici antikorların ana aktif bileşen olduğu düşünülmektedir. Plazmada bulunan diğer bağışıklık elemanları da katkıda bulunabilir. Yüksek nötralize edici antikor titreleri içeren plazma, hastalık seyrinin erken döneminde verildiğinde klinik faydaya sahip olduğu varsayılmaktadır ve antikor üretiminde eksiklikleri olan bireyler (örneğin, anti-CD20 tedavileri alanlar) için özellikle faydalı olabilir. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar şiddetli hastalığı olan hastalarda iyileşme plazmasının açık bir rolünü desteklememektedir. ABD'de ve birçok ülkede, hastalığın seyrinin erken döneminde olan veya humoral bağışıklığı bozulmuş COVİD-19'lu hastanede yatan hastalar arasında yüksek titreli iyileşme plazması için acil kullanım izni verilmiştir. Yine de, yapılan çalışmalarda belirgin bir yararının olmaması nedeniyle, mekanik olarak ventile edilen hastalar için plazma kullanılmaması ve hastanede yatan diğer hastalar için klinik araştırma bağlamı dışında kullanmaması önerilmektedir (48).

Monoklonal antikorlar: SARS-CoV-2 spike proteinini hedef alarak ve viral hücre girişini önleyerek SARS-CoV-2'yi nötralize etmek için geliştirilen monoklonal antikorların denemeleri de devam etmektedir. Hastanede yatan hastalar, yalnızca bir klinik araştırmanın parçası olarak veya ABD'de acil kullanım onayına göre uygulama kriterlerini karşılıyorlarsa özel durumlarda monoklonal antikorların kullanımı önerilmektedir. Şimdiye kadar mevcut çalışmalardan elde edilen sonuçlar, hastanede yatan hastalarda monoklonal antikorların bir faydasını göstermemektedir (49).

Diğer tedavi yöntemleri: Bilinen veya varsayılan antiviral veya immüno-modülatör etkileri olan birçok başka ajan, COVİD-19 hastalarında kullanılmak üzere önerilmiştir, ancak klinik fayda konusunda yetersiz kanıtlara sahiptir. Bu ajanların COVİD-19 için kullanımı, eğer kullanılıyorsa, klinik araştırmalarla

sınırlandırılmalıdır. Bunların etkinliği kanıtlanmamıştır ve kanıtlanmış endikasyonlar için aşırı toksisiteye ve kritik ilaç kıtlığına neden olabilir.

Hidroksikolorin/Klorokin: Açık yarar ve toksisite potansiyeli olmadığı için hastanede yatan hastalarda hidroksiklorokin veya klorokin kullanılmaması önerilmektedir. Yapılan birkaç büyük randomize çalışmada, COVİD-19 ile hastanede yatan hastalar için mortalite üzerinde veya başka bir klinik durum açısından fayda tespit edilememiştir. Haziran 2020'de ABD FDA, ciddi COVİD-19 hastalarında bu ajanlar için bulunan acil kullanım iznini iptal etmiştir ve bilinen, potansiyel faydaların artık bilinen ve potansiyel risklerden daha ağır basmadığına dikkat çekmiştir (50).

Favipiravir: Favipiravir, bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisi için kullanılan ve hafif COVİD-19 tedavisi için Hindistan'da bulunan bir RNA polimeraz inhibitörüdür. COVİD-19 tedavisindeki önemini inceleyen klinik çalışmalar devam etmektedir. Rusya ve Çin'deki ilk denemeler bazı yararlar göstermiştir (51). Ancak bu çalışmalarda diğer tedaviler (örn., immünomodülatör ajanlar) uygulandığı için sonuçlar potansiyel karıştırıcılar dikkate alınarak dikkatle yorumlanmalıdır. İran'daki bir başka çalışma, şiddetli COVİD-19 için favipiravir tedavisinin hiçbir yararı olmadığını öne sürmüştür (52).

İnterferonlar: İnterferonlar, bağışıklık yanıtını düzenler ve antiviral etkilere sahip olabilir. Özellikle interferon beta'nın in-vitro SARS-CoV-2 kopyalanmasını inhibe ettiği bildirilmiştir. Ciddi COVİD-19 hastalarında tip 1 interferonların (interferon beta dahil) üretimindeki kusurların yanı sıra tip 1 interferonları nötralize eden otoantikorlar tanımlanmıştır. Genel olarak, klinik bulgular şiddetli COVİD-19 için interferon beta'nın kesin bir yararına işaret etmemektedir (53).

İnterleukin-1 inhibitörleri: İnterleukin-1, şiddetli COVİD-19 ile ilişkili bir pro-inflamatuar sitokindir. Bazı gözlemsel çalışmalar bu ilaçlar (örneğin, anakinra) ile tedavinin COVİD-19 ilişkili mortalitede azalma sağlayabileceğini saptanmıştır (54). Bununla birlikte, hafif ila orta derecede COVİD-19 ile hastaneye yatırılan 116 hastayı içeren randomize bir çalışmada, tek başına olağan bakıma kıyasla, anakinra tedavisinin klinik yararına dair bir kanıt tespit edilememiş ve bu çalışmada 14. günde

mekanik ventilasyon veya ölüm oranlarında fark saptanmamıştır (yüzde 34'e karşı 35) (55).

Azitromisin (hidroksiklorokin içeren veya içermeyen): Covid-19 pandemisinin erken dönemlerinde bu tedavilerin faydası olabileceğine dair öneriler bulunsa da, azitromisin tedavisinin COVİD-19 tedavisinde tek başına veya hidroksiklorokin ile kombinasyon halinde kullanılmasını destekleyen güçlü kanıtlar bulunmadığı için bu tedavi modelitesi önerilmemektedir. Randomize çalışmalar ve gözlemsel çalışmalar klinik bir fayda göstermemiştir (56).

Lopinavir-ritonavir: Lopinavir-ritonavir hastanede yatan hastalarda COVİD-19 tedavisi için kullanılması önerilmemektedir (57). Birkaç klinik çalışma etkinliği göstermede başarısız olmuştur. Örnek olarak, COVİD-19 ile hastaneye yatırılan hastaların açık etiketli randomize bir çalışmasında, lopinavir-ritonavir tedavisinin 10 güne kadar kullanımının (n=1616) normal bakıma kıyasla (n=3424) yirmi sekiz günlük mortaliteyi (%23'e karşı 22) veya mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmadığı gösterilmiştir (%10'a karşı 9) (58). Lopinavir-ritonavir tedavisinin, ciddi olmayan hastalığı olan ayakta tedavi gören hastalarda bir rolü olup olmadığı belirsizdir; sadece ayakta tedavi gören hastalarda klinik araştırma bağlamında kullanılması önerilmektedir (59).

İvermektin: DSÖ'nün önerileriyle tutarlı olarak, yüksek kaliteli verilerle desteklenmeyen diğer müdahalelerde olduğu gibi, klinik çalışmaların dışında COVİD-19 tedavisi için ivermektin kullanımı önerilmemektedir. COVİD-19 için ivermektin ile ilgili veriler düşük kalitededir. İvermektin tedavisini (sadece 4 çalışma şiddetli hastalığı olan hastaları dahil etmiştir) değerlendiren 16 çalışmanın meta-analizinde, mortalite üzerindeki etkiler, invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastanede kalış süresi, çalışma tasarımındaki sınırlamalar ve düşük olay sayısı nedeniyle çok belirsizdir. COVİD-19 ile hastaneye yatırılan 280 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, ivermektin alınması daha düşük bir ölüm oranıyla ilişkiliydi; ancak, ivermektin alan hastaların kortikosteroid alma oranları da daha

yüksekti, bu da karıştırıcıların randomize olmayan çalışmaların bulgularını etkileme potansiyelinin altını çizmektedir (60).

D vitamini: COVİD-19 hastalarında, önerilen miktarın alınmasını karşılamak veya eksikliği tedavi etmek için D vitamini takviyesi uygun olabilir. Bununla birlikte, önerilen üst alım seviyesi aşılmamalıdır. D vitamininin takviye olarak veya yüksek doz D vitamininin COVİD-19 sonuçlarını iyileştirdiğine dair net bir kanıt yoktur (61).

Antikoagülasyon: Venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi, hastanede yatan tüm COVİD-19 tıbbi, cerrahi ve obstetrik hastalarda uygundur. Antikoagülasyon için kontrendikasyon olmadığı sürece tedaviye eklenmelidir (örneğin, aktif kanama veya öncesinde 24 ila 48 saat içinde ağır kanama). Hâlihazırda daha yüksek dozda antikoagülasyon (örn; atriyal fibrilasyonda olduğu gibi terapötik dozda antikoagülasyon) alan bireyler, aktif kanama gibi kontrendikasyonları olmadıkça bu doz seviyesine devam etmelidir; antikoagülan, gerekirse daha hızlı değişikliklere izin vermek için düşük molekül ağırlıklı (LMW) heparin gibi daha kısa etkili bir ajanla değiştirilebilir.

LMW heparinin hastanede yatan tıbbi hastalarda VTE riskini azalttığı bilinmektedir ve antiinflamatuar özelliklere sahip olabilir. 786'sının (yüzde 28) sistemik antikoagülasyon aldığı COVİD-19 ile hastaneye yatırılan 2773 kişiden oluşan retrospektif bir seride, antikoagülasyon entübe hastalarda iyileşmiş hastane içi sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir (antikoagüle edilmeyenler için %37'ye karşılık %71). Bu çalışmada, entübe edilen hastalar kohortun yaklaşık yüzde 14'ünü temsil etmektedir; dolayısıyla, bir bütün olarak kohort incelendiğinde, antikoagülasyon tedavisinin hastanede daha iyi sağ kalımla ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (%78'e karşı 78). Antikoagüle edilen hastaların yüzde 3'ünde ve antikoagüle edilmeyenlerin yüzde 2'sinde kanama olayları meydana gelmiştir (istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok).

Yüzde 84'ünün yatıştan sonraki ilk 24 saat içinde profilaktik antikoagülasyona başlandığı, şiddetli COVİD-19 ile hastaneye yatırılan, 4297 hastayı

içeren müteakip bir çalışma, antikoagüle kohortta sağ kalımın arttığını bulmuştur (30 günde kümülatif mortalite insidansı, yüzde 14,3'e karşı profilaktik antikoagülasyon almayanlarda yüzde 18,7) (61).

2.10. FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME

2.10.1 Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri (Katz)

Katz ve arkadaşları tarafından 1963 yılında geliştirilen günlük yaşam aktiviteleri (GYA) indeksi yaşamın devam ettirlmesi için gerekli olan temel gereksinimleri sağlamaya yönelik aktiviteleri belirlemektedir. GYA indeksi banyo, giyinme, tuvalet, hareket, boşaltım, beslenme aktiviteleri ile ilgili bilgileri içeren altı sorudan oluşmaktadır. GYA indeksi; 0-6 puan arasında puanlandırılan ve puan artışının bağımsızlık düzeyinin artışıyla ilişkili olan bir ölçümdür (62). Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış olan bu değerlendirme aracının, özellikle yaşlı hastaların bağımlılık seviyelerini tespit etmede, önemi büyüktür (62).

KATZ GÜNLÜK TEMEL YAŞAM AKTİVİTELERİ TESTİ (GTYA)		
	Bağımsız (1 Puan)	**Bağımlı (0 Puan)**
BANYO	*Tamamen kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun tek bir parçasının yıkanması için yardım alıyor*	*Kendi başına yıkanamıyor veya vücudunun birden fazla parçasının yıkanmasında başkasına ihtiyaç duyuyor*
GİYİNME	*Kendi başına dolaptan kıyafetlerini çıkarıp giyinebilir. Ayakkabısını bağlarken yardım alabilir.*	*Giyinirken yardım alıyor veya tamamen başkası tarafından giydiriliyor.*
TUVALET	*Tuvalete gitme, tuvaletini yapma, temizlenme, kıyafetlerini düzeltme etkinliklerini kendi başına yapabiliyor*	*Tuvalete giderken yardım alıyor, tek başına temizlenme vb. etkinlikleri yapamıyor*
TRANSFER	*Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği tek başına veya baston, walker gibi cihaz ile yapabiliyor*	*Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği bir başkası olmadan yapamıyor ya da tamamen bağımlı*
KONTİNANS	*Defekasyon ve mesane üzerine tam kontrolü mevcut*	*Kısmi veya tam mesane veya bağırsak inkontinansı mevcut*
BESLENME	*Yemeği tabaktan ağzına kendisi götürebiliyor*	*Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç*
Toplam Puan :	...../6 puan	

Şekil 2.4. Katz temel günlük yaşam aktivite testi

2.10.2 Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri (Lawton-Brody)

Lawton ve *Brody* tarafından 1969 yılında geliştirilen enstrümantal günlük yaşam aktivite (EGYA) indeksi bireylerin enstrümantal günlük yaşam aktivitelerini

belirlemektedir. EGYA indeksi telefon kullanma, yemek hazırlama, alışveriş yapma, günlük ev işlerini yapma, çamaşır yıkama, ulaşım aracına binebilme, ilaçları kullanabilme ve para idaresi ile ilgili bilgileri içeren sekiz sorudan oluşmaktadır. EGYA indeksi; 0-8 puan arasında puanlandırılan ve puan artışının bağımsızlık düzeyinin artışıyla ilişkili olduğu gösterilen bir ölçümdür (63). Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması daha önce yapılmış bir ölçektir (64).

LAWTON-BRODY ENSTRUMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTE SKALASI (EGTYA)	
TELEFONU KULLANABİLME	***puan***
Telefonu rahatlıkla kullanabilir	***1***
Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir	***1***
Telefona cevap verir, ancak arayamaz	***1***
Telefon kullanamaz	***0***
ALIŞVERİŞ	
Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar	***1***
Küçük alışverişlerini kendisi yapar	***0***
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	***0***
Alışveriş yapamaz	***0***
YEMEK HAZIRLAMA	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	***1***
Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	***0***
Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz	***0***
Yemeklerinin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	***0***
EV TEMİZLİĞİ	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir	***1***
Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	***1***
Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz	***1***
Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	***1***
Hiç bir ev temizliği işine katılamaz	***0***
ÇAMAŞIR	
Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar	***1***
Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	***1***
Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	***0***
YOLCULUK	
Toplu taşım araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını	***1***
Taksiye biner, toplu taşım araçlarını kullanamaz	***1***
Başkalarının yardımı ile taksi veya otomobile sınırlıdır	***0***
Yolculuk yapamaz	***0***
İLAÇLARINI KULLANABİLME SORUMLUĞU	
İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir	***1***
İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir	***0***
İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz	***0***
MALİ İŞLER	
Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir	***1***
Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma	***1***
Mali işlerini takip edemez	***0***
	...../8 puan

Şekil 2.5. Lawton-Brody Enstrümantal günlük yaşam aktivite testi

2.10.3. Mini-Nutrisyonel Değerlendirme-Kısa Form

Mini-nutrisyonel değerlendirme-kısa form (MNA-SF) konvansiyonel nütrisyonel değerlendirmeyle yüksek paralellik gösterdiği belirlenen altı maddeden oluşur. MNA-SF'de, hastanın iştah durumunda değişiklik olup olmadığı, son 3 ayda kilo kaybı olup olmadığı, mobilite durumu, son 3 ayda psikolojik stres veya akut hastalık geçirip geçirmediği, nöropsikolojik problem varlığı ve vücut kitle indeksi hesaplanarak puanlama yapılır (65). On dört puan üzerinden değerlendirilen bu ölçekten 12-14 puan alınması normal nutrisyonel durum, 8-11 puan malnutrisyon riski ve 0-7 puan malnutrisyon olarak adlandırılabilmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış bir ölçektir (66).

MİNİ NUTRİSYONEL TEST (MNT)					
	0	***1***	***2***	***3***	***puan***
BMI	< 19	19-21	21-23	>23	
Kilo Kaybı (Son 3 ayda)	>3 kg	Bilmiyor	1-2 kg	yok	
Son 3 ayda psikososyal bir stres veya akut bir hastalık geçirdiniz mi?	Evet		Hayır		
Mobilite	Yatak veya tekerlekli sandalye bağımlı	Ev dışına çıkmıyor	Düzenli olarak dışarı çıkıyor		
Nöropsikolojik problemler	Ciddi demans veya depresyon var	Hafif demans veya depresyon	Problem yok		
Son 3 ayda, iştah kaybına bağlı gıda alımında azalma var mı? (sindirim prob, çiğneme veya yutma prob)	Ciddi iştah kaybı var	Orta derecede iştah kaybı var	İştah iyi		
			MNA-SF Toplam skor		..../14puan

Şekil 2.6. Mini-nutrisyonel değerlendirme-kısa form

2.10.4. FRAIL Kırılganlık İndeksi

2012 yılında Morley ve arkadaşları tarafından geliştirilen 'FRAİL Ölçeği' (FRAİL Scale) 5 maddeden oluşan bir ölçektir. FRAİL ölçeği hastaların verdikleri yanıtlara göre 0 veya 1 puan almaktadır ve toplamda 0 puan dinç (non-frail), 1-2 puan pre-frail ve >2 üzerine puan alan kırılgan (frail) olarak değerlendirilmektedir (67). Bu ölçeğin de Türkçe geçerlik ve güvenirliği yapılmıştır (68).

FRAİL ÖLÇEĞİ	1	0
Yorgunluk: "Son 4 haftanın ne kadarında kendinizi yorgun hissettiniz?" 1=Her zaman 2=Çoğu zaman 3=Bazı zamanlarda 4=Çok az zaman 5=Hiçbir zaman *(cevap 1 veya 2 ise 1 puan verilir, diğerlerinin hepsine 0 puan verilir)*	1 veya 2	3 veya 4 veya 5
Direnç: "Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, 10 basamak merdiveni dinlenmeden çıkmakta zorluk çeker misiniz?"	Evet	Hayır
Dolaşma: "Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, birkaç yüz metreyi yürümekte zorluk çeker misiniz?"	Evet	Hayır
Hastalık: "Bir doktor size hiç şu hastalıklarımızın olduğunu söyledi mi?" (Hipertansiyon, diyabet, kanser (küçük cilt kanseri dışında), kronik akciğer hastalığı, kalp krizi, konjestif kalp yetmezliği, anjina, astım, artrit, inme, böbrek hastalığı) *(0-4 hastalık=0 puan, 5-11 hastalık=1 puan)*	5-11 hastalık	0-4 hastalık
Kilo kaybı: "Kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kilosunuz? (şu andaki ağırlık)" "Bir yıl önce …yılının…ayında kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kiloydunuz? (bir yıl önceki ağırlık)" *Ağırlık değişikliği yüzdesi şu formül ile hesaplanır: ((bir yıl önceki ağırlık-şu andaki ağırlık)/bir yıl önceki ağırlık)x100 Ağırlık değişikliği yüzdesi >5 ise (%5 kilo kaybını temsil eder) 1 puan verilir, <5 ise 0 puan verilir)*	≥%5 kilo kaybı	<%5 kilo kaybı
TOPLAM		

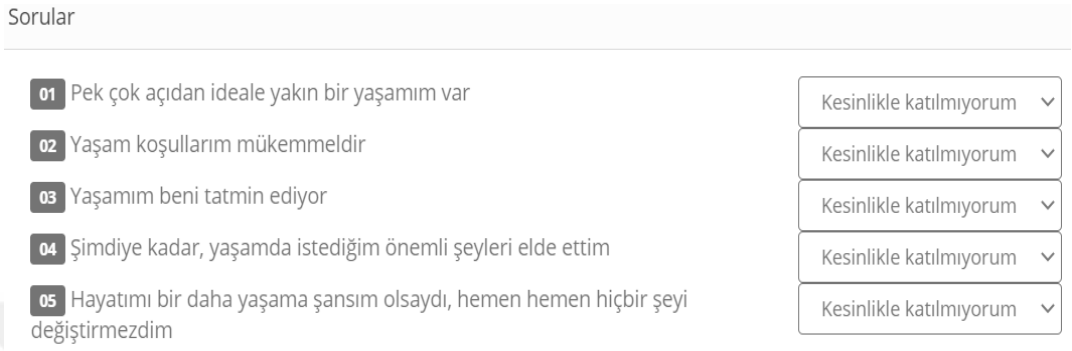
Şekil 2.7. FRAIL kırılganlık ölçeği

2.10.5.Yaşam Doyum Skalası

Diener, Emmons, Laresen ve Griffin (1985) tarafından geliştirilen ve Türkçe'ye uyarlaması Köker (1991) ve Yetim (1993) tarafından yapılan, geniş bir yaş grubuna uygulanabilen ve genel yaşam doyumu hakkında fikir veren bir ölçektir. Ölçek, 5 maddeden oluşan 7'li likert tipinde bir özbildirim ölçeğidir. Ölçek, "(1) Hiç Katılmıyorum" seçeneğinden "(7) Tamamen Katılıyorum" seçeneğine giden metrik bir ölçümü içerir. Ölçek, 16 yaşın üzerindeki tüm bireylere uygulanabilir. Bilişsel yetilerinde bozulma ya da yetersizlik olan bireylere uygulanması bir gözlemci denetiminde yapılmalıdır. Ölçek, global yaşam doyumunu ölçen bir ölçüm aracıdır.

İçerikten alınan puanlar, 7-35 arasında değişmektedir. Ölçekten alınan puan artıkça yaşam doyumu artmaktadır. Ölçek, 16 yaşın üzerindeki tüm bireylere

uygulanabilir. Bilişsel yetilerinde bozulma tespit edilen ya da yetersizlik olan bireylere uygulanması bir gözlemci denetiminde yapılmalıdır. Ölçek, global yaşam doyumunu ölçen bir ölçüm aracıdır. Ölçekten alınan puanlar, 7-35 arasında değişmektedir. Ölçekten alınan puan artıkça yaşam doyumu artmaktadır (69).



Şekil 2.8. Yaşam Doyum Skalası

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya, 30 Mart 2020 ve 14 Kasım 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (güncel ismi-Meram Devlet Hastanesi) İç Hastalıkları 3. Basamak Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan olası veya kesin COVİD-19 tanılı hastalar dahil edildi.

Araştırmamız, tanımlayıcı özellikleri olan, retrospektif, gözlemsel bir çalışma niteliğindedir. Ayrıca, YBÜ'den taburcu olan hastaların taburculuk sonrası uzun dönemde fonksiyonel durumları ileriye dönük olarak değerlendirildi.

Belirlenen süreler içerisinde İç Hastalıkları Kliniği 3. Basamak YBÜ'de takipli kesin-olası COVİD-19 tanılı tüm hastaların verileri hastanenin otomasyon sistemi üzerinden tarandı. Bu listedeki hastaların dosyaları çalışmayı yürüten yardımcı araştırmacı tarafından incelendi. Taburcu olabilen hastalar, taburculuk sonrası genel fonksiyonel özelliklerinin incelenebilmesi için 23-26 Şubat 2021 tarihleri arasında telefon ile arandı. Hastalara, çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve sözel onam alındıktan sonra taburculuk sonrası bilgileri kaydedildi. Hasta verilerinin eksik olması ve taburcu olanlar için çalışmaya katılmayı kabul etmeme durumu çalışmanın dışlama kriterleri olarak kabul edildi.

3.2. KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİN İNCELENMESİ

Hastaların verileri tarafımızca hazırlanmış olan forma göre kaydedildi (Ek-1). Bu form iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşama; demografik verileri, kronik hastalıkları, başvuru semptomlarını, hastalık nedeniyle hastanede ve YBÜ'de yatış sürelerini, YBÜ takibindeki klinik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme parametrelerini, verilen tedavileri ve taburculuk hallerini (taburcu, sevk veya ölüm) içermektedir. İkinci aşamada ise hastaneden taburcu olan hastaların, evdeki klinik durumları irdelenip halen yaşayıp yaşamadıkları, taburculuktan sonra hastaneye/acil servise yatış/başvuru gerektiren akut bir hastalık, travma ya da ameliyat gibi bir durum yaşayıp yaşamadıkları, semptomları, yaşam aktiviteleri, beslenme durumları ve kırılganlık durumları sorgulanmaktadır.

Laboratuvar parametreleri olarak hemogram (WBC, hemoglobin, lenfosit, nötrofil, trombosit değerleri), INR, D-dimer, fibrinojen, ferritin, CRP, prokalsitonin, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), AST, ALT, LDH, albümin, kreatinin, troponin, değerleri (YBÜ yatış günü ve çıkış günü) kaydedildi.

Görüntüleme parametresi olarak akciğer BT'de infiltrasyon, konsolidasyon ve buzlu cam dansitesi olup olmadığı ve mevcut ise lokalizasyonları ile raporlarından COVİD-19 pnömonisi ile uyumlu olup olmadığı kaydedildi.

Tedavi parametreleri olarak yoğun bakım yatışı esnasında hidroksiklorokin, favipiravir, steroid, vitamin C, tosilizumab, immün plazma, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve enoksaparin tedavilerini alıp almadıkları kaydedildi.

Klinik takip parametresi olarak yatış APACHE II skoru ve hastaların aldıkları solunum desteği modaliteleri (yüksek akımlı oksijen desteği, non-invaziv mekanik ventilatör, invaziv mekanik ventilatör) kaydedildi.

Hastalar yaş durumuna göre <65 (genç) ve ≥65 (yaşlı) şeklinde iki gruba ayrıldı. Ayrıca, hastaların YBÜ'deki son durumları, taburculuk hallerine göre klinik, laboratuvar ve görüntüleme parametreleri karşılaştırıldı.

Hastaneden taburcu olan hastalar telefon ile arandı. Vefat edenlerin exitus tarihleri kaydedildi. Arandığı tarihte hayatta olan ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerin;

Yaşam aktiviteleri:

-Katz GYA ile (COVİD-19 öncesi ve sonrası)

-Lawton-Brody ölçeği ile (COVİD-19 öncesi ve sonrası)

Beslenme durumları:

-MNA-SF testi ile (COVİD-19 öncesi ve sonrası)

0-7: Malnütre

8-11: Malnütrsiyon açısından riskli

≥12: Normal

Kırılganlık durumları:

-Frail skalası ile (COVİD-19 öncesi ve sonrası)

0: Dinç

1-2: Pre-frail

≥3: Kırılgan (frail)

Yaşam doyum algıları:

-Yaşam doyum skalası ile (COVİD-19 öncesi ve sonrası) değerlendirildi. Bu anketlerin COVİD-19 öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldı.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmaya, Konya Ticaret Odası (KTO), Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.01.2021 tarih ve E2021/045 numaralı kararı ile onay alındıktan sonra başlandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi, histogram ve varyasyon katsayısı ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişken değerler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler sayısal değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Bağımsız grupların sayısal değişkenleri karşılaştırılırken; normal dağılım gösterenlerde Student t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney-U-testi kullanıldı.

Bağımsız gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-Square testi veya Fischer Exact testi kullanıldı. Bağımlı iki grup arasında sayısal parametrelerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Yoğun bakım ünitesi yatış süresi içerisinde sağ kalım analizi Kaplan-Meier eğrisi ile incelendi. Mortalite ile ilişkili faktörleri tespit etmek için cox regresyon analizleri uygulandı. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak $p<0,05$ olması kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK, KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 91'i (%44,8) kadın, 112'si (%55,2) erkek olmak üzere toplam 203 hasta dahil edildi. Hastaların yaş medyan değeri 76 (23-97) yıl olarak hesaplandı. Hastaların 45'i (%22,2) genç, 158'i (%77,8) ise yaşlı idi (tablo 4.1).

Hastaların özgeçmişi değerlendirildiğinde, %81,3'ünde (n=165) en az bir komorbid hastalık mevcuttu. En sık izlenen komorbid hastalık %44,8 (n=91) ile hipertansiyon idi. Bunu %31 (n=63) ile koroner arter hastalığı (KAH) ve %26,6 (n=54) ile diabetes mellitus (DM) takip etmekteydi. Çalışma grubunun komorbid hastalıklar açısından değerlendirilmesi tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Hastaların en sık başvuru şikayeti %58,1 (n=118) ile nefes darlığı idi. Bunu %19,7 (n=40) ile genel durum bozukluğu ve %8,9 (n=18) ile öksürük takip etmekteydi. Hastaların %5,4'ünde (n=11) ateş, %10,3'ünde (n=21) halsizlik, %0,5'inde (n=1) bilinç bulanıklığı, %2'ünde (n=4) ishal ve %1'inde (n=2) tat alma bozukluğu şikayeti mevcuttu.

Hastaların hastanede medyan yatış süresi 9 (1-101), YBÜ'de medyan yatış süresi ise 7 (1-71) gün olarak hesaplandı. Hastaların yatış APACHE II skoru medyan değeri 19 (2-46) puan olarak bulundu.

Tablo 4.1. Çalışma grubunun demografik ve klinik verileri

Özellikler	**n (%)**
Cinsiyet	
• **Kadın**	91 (%44,8)
• **Erkek**	112 (%55,2)
Yaş, yıl	76 (23-97)
Yaş durumu (≥65, yaşlı)	158 (%77,8)
Komorbiditeler	
• **Hipertansiyon**	91 (%44,8)
• **KAH**	63 (%31,0)
• **DM**	54 (%26,6)
• **Hiperlipidemi**	13 (%6,4)
• **Atrial fibrilasyon**	11 (%5,4)
• **Kalp yetmezliği**	16 (%7,9)
• **KOAH**	26 (%12,8)
• **KBH**	33 (%16,3)
• **Hipotiroidi**	8 (%3,9)
• **Demans**	26 (%12,8)
• **Kanser**	13 (%6,4)
APACHE II	19 (2-46)
Hastane yatış süresi, gün	9 (1-101)
YBÜ yatış süresi, gün	7 (1-71)

Sayısal parametreler ortanca (minimum-maksimum) ile sunulmuştur.

Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, 185 (%91,1) hastada COVİD-19 PCR testi pozitifti.

Tam kan sayımı incelemesinde; ortalama Hgb değeri 12,2±2,4 g/dl, medyan WBC değeri 10,4 (1,55-75,2) 10^3/µl, nötrofil değeri 9 (0,7-31) 10^3/µl, lenfosit değeri 0,6 (0,1-5,5) 10^3/µl ve trombosit değeri 201 (31-527) 10^3/µl olarak hesaplandı.

Biyokimyasal incelemelerde, ortalama albümin değeri 3±0,4 g/dl, medyan kreatinin değeri 1,1 (0,39-13,5) mg/dl, ESH değeri 41 (0,9-80) mm/h, D-dimer değeri 1,7 (0,2-36,5) mg/l, ferritin değeri 582 (10-4148) µg/l, fibrinojen değeri 774 (14-1018) g/l, CRP değeri 169,5 (2,5-383) mg/dl ve prokalsitonin değeri 1,8 (0,04-100) µg/l olarak hesaplandı.

Çalışma kapsamında değerlendirilen laboratuvar parametrelerinin yoğun bakım ünitesine yatış günü ve hastanedeki son gün değerleri karşılaştırıldığında; Hgb, trombosit, albümin, ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı düzeyde azalma ($p<0,001$), WBC, nötrofil, kreatinin, ALT, AST, LDH, INR,D-dimer, ferritin ve troponin düzeylerinde anlamlı düzeyde yükselme olduğu tespit edildi ($p<0,001$) (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma grubunun laboratuvar bulguları

Parametre	**Yatış günü**	**Hastanedeki son gün**	**p**
Hgb (g/dl)	12,2±2,4	11,5±2,6	**<0,001**
WBC (10^3/µl)	10,4 (1,55-75,2)	13,9 (1,1-56,7)	**<0,001**
Nötrofil (10^3/µl)	9 (0,7-31)	12,4 (0,8-55,6)	**<0,001**
Lenfosit (10^3/µl)	0,6 (0,1-5,5)	0,5 (0,1-15,4)	0,284
Trombosit (10^3/µl)	201 (31-527)	170 (2-810)	**<0,001**
Albümin (g/dl)	3±0,4	2,5±0,6	**<0,001**
Kreatinin (mg/dl)	1,1 (0,3-13,5)	1,7 (0,4-9,4)	**<0,001**
Bazal kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,4-9,4)	-	-
ALT (ıU/l)	25 (2-3033)	34 (4-6840)	**<0,001**
AST (ıU/l)	42 (7-5934)	46 (8-10696)	**<0,001**
LDH (ıU/l)	490 (45-6483)	620 (184-20650)	**<0,001**
ESH (mm/h)	41 (1-80)	-	-
CRP (mg/dl)	98 (2,5-383)	81 (3-377)	0,058
Prokalsitonin (µg/l)	0,37 (0,04-100)	0,69 (0,03-45)	0,231
INR	1 (0,8-4,8)	1 (0,8-3,1)	**<0,001**
D-dimer (mg/l)	1,7 (0,2-36,5)	3,7 (0,2-617)	**<0,001**
Fibrinojen (g/l)	774 (14-1018)	521 (70-1414)	**<0,001**
Ferritin (µg/l)	582 (10-4148)	944 (15,6-21136)	**<0,001**
Troponin (ng/l)	33 (0-100000)	127 (2,5-383)	**<0,001**

*Normal dağılan sayısal parametreler ortalama±standart sapma, normal dağılmayanlar ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

Akciğer görüntüleme yöntemi olarak kullanılan BT bulguları incelendiğinde, 149 (%73,4) hastanın otomasyon siteminde kayıtlı akciğer BT'si mevcuttu. En sık rapor edilen patolojik bulgu 85 (%57) hastada tespit edilen santral buzlu cam bulgusu idi. Bunu 23 (%15,4) hasta ile periferal buzlu cam bulgusu takip etmekteydi. Hastaların akciğer görüntüleme bulguları tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların akciğer görüntüleme bulguları (n=149)

Bulgular	**n (%)**
Santral buzlu cam	85 (%57,0)
Periferal buzlu cam	23 (%15,4)
Sol akciğer buzlu cam	7 (%4,7)
Sağ akciğer buzlu cam	10 (%6,7)
Konsolidasyon	17 (%11,4)
Normal	6 (%4,0)

Hastaların %13,3'üne (n=28) en az bir kez hemodiyaliz tedavisi uygulanmıştı. Bu hastaların % 42,8'inin (n=12) özgeçmişinde kronik böbrek hastalığı (KBH) tanısı mevcut değildi. Medyan hemodiyaliz sayısı 1 (1-5) olarak hesaplandı.

Hastaların %13,3'üne (n=27) yüksek akımlı oksijen tedavisi, %40,4'üne (n=82) non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve %80,8'ine (n=164) invaziv mekanik ventilasyon (MV) uygulanmıştı.

Uygulanan medikal tedaviler incelendiğinde, hastaların %73,9'una (n=150) favipiravir, %58,6'sına (n=119) hidroksiklorokin, %91,1'ine (n=185) enoksaparin, %76,4'üne (n=155) C vitamini, %68'ine (n=138) metilprednizolon, %21,7'sine (n=44) deksametazon, %22,2'sine (n=45) pulse steroid, %12,3'üne (n=25) tosilizumab, %27,1'ine (n=55) IVIG ve %25,6'sına (n=52) immün plazma tedavisi verilmişti. Hastalara uygulanan tedaviler tablo 4.4'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Hastalara uygulanan tedaviler

Uygulanan Tedaviler	n (%)
Hemodiyaliz	28 (%13,3)
Hemodiyaliz sayısı	1 (1-5)
Yüksek akımlı oksijen	27 (%13,3)
NIMV	82 (%40,4)
İnvaziv MV	164 (%80,8)
Favipiravir	150 (%73,9)
Hidroksiklorokin	119 (%58,6)
Enoksaparin	185 (%91,1)
C Vitamini	155 (%76,4)
Metilprednizolon	138 (%68,0)
Deksametazon	44 (%21,7)
Pulse Steroid	45 (%22,2)
Tosilizumab	25 (%12,3)
IVIG	55 (%27,1)
İmmün Plazma	52 (%25,6)

Hastaların YBÜ'den çıkış durumları değerlendirildiğinde, 166 (%81,8) hastanın vefat ettiği, 19 (%9,4) hastanın yataklı servislere devir edildiği, 16 (%7,9) hastanın yoğun bakım ünitesinden taburcu olduğu ve 1 (%0,5) hastanın başka hastaneye sevk olduğu tespit edildi. Bir (%0,5) hastanın ise çıkış kayıtlarına ulaşılamadığı için akıbeti tespit edilemedi.

4.2. HASTALARIN YAŞ DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya dahil edilen hastalar, yaş durumuna göre genç (<65 yaş) ve yaşlı (≥65 yaş) şeklinde iki gruba ayrıldı ve gruplar klinik, laboratuvar, görüntüleme ve uygulanan tedavi özellikleri açısından karşılaştırıldı. Hastaların 45'i (%22,2) genç, 158'i (%77,8) ise yaşlı idi. Yaşlı grupta kadın hasta oranı daha yüksek saptanmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%47,5'ye karşın %35,6; p=0,156).

Gruplar komorbid hastalıklar açısından karşılaştırıldığında, yaşlı grupta KAH ve demans sıklık oranı anlamlı oranda daha yüksek bulundu (sırasıyla, p=0,029 ve p=0,004). Değerlendirilen diğer komorbiditeler açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (tablo 4.5).

Yatış günü APACHE II skoru medyan değeri yaşlı grupta 19 puan (2-46), genç grupta ise 16 (5-40) olarak hesaplandı (p=0,004). Grupların hastane ve YBÜ yatış süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, p=0,820 ve p=0,785). Gruplar mortalite oranları açısından karşılaştırıldığında, yaşlı grubun YBÜ mortalite oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (%86,7'ye karşın %64,4; p=0,001). Taburculuk sonrası mortalite oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,598) (tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların yaş durumuna göre demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

Parametre	**Genç (n=45) n (%)**	**Yaşlı (n=158) n (%)**	**p**
Cinsiyet, Kadın	16 (%35,6)	75 (%47,5)	0,156
Hipertansiyon	14 (%31,1)	77 (%48,7)	0,562
Koroner Arter Hastalığı	8 (%17,8)	55 (%34,8)	**0,029**
Diabetes Mellitus	13 (%28,9)	41 (%25,9)	0,694
Hiperlipidemi	3 (%6,7)	10 (%6,3)	0,935
Atrial fibrilasyon	0 (%0)	11 (%7)	0,127
Kalp yetmezliği	1 (%2,2)	15 (%9,5)	0,205
KOAH	2 (%4,4)	24 (%15,2)	0,057
Kronik Böbrek Hastalığı	9 (%20)	24 (%15,2)	0,440
Hipotiroidi	1 (%2,2)	7 (%4,4)	0,688
Demans	0 (%0)	26 (%16,5)	**0,004**
Kanser	3 (%6,7)	10 (%6,3)	0,935
APACHE II	16 (5-40)	19 (2-46)	**0,001**
Hastane yatış süresi	9 (1-29)	9 (1-101)	0,820
YBÜ yatış süresi	7 (1-39)	7 (1-71)	0,785
YBÜ mortalite	29 (%64,4)	137 (%86,7)	**0,001**
Taburculuk sonrası mortalite	1/12 (%8,3)	4/15 (%26,7)	0,342

Gruplar başvuru şikayetleri açısından karşılaştırıldı. Genç hastalarda öksürük sıklığı daha fazla tespit edilmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%15,6'ya karşın %7; p=0,082). Değerlendirilen diğer şikayetlerin sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların yaş durumuna göre şikayetlerinin karşılaştırılması

Parametre	**Genç (n=45) n (%)**	**Yaşlı (n=158) n (%)**	**p**
Nefes darlığı	29 (%64,4)	89 (%56,3)	0,330
Ateş	2 (%4,4)	9 (5,7%)	0,544
Öksürük	7 (%15,6)	11 (%7,0)	0,082
Genel durum bozukluğu	7 (%15,6)	33 (%20,9)	0,428
Halsizlik	3 (%6,7)	18 (%11,4)	0,578
Bilinç bulanıklığı	0 (%0,0)	1 (%0,6)	0,778
İshal	1 (%2,2)	3 (%1,9)	0,636
Tat alma bozukluğu	1 (%2,2)	1 (%0,6)	0,395

Genç ve yaşlı hastalar hastaneye başvuru laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı. Genç hastalarda serum CRP düzeyi anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (p=0,020). Değerlendirilen diğer laboratuvar ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların yaş durumuna göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Genç (n=45)	Yaşlı (n=158)	p
Hgb (g/dl)	12,4±2,6	12,1±2,3	0,513
WBC (10^3/µl)	9,1 (1,5-37)	10,7 (1,8-75,2)	0,258
Nötrofil (10^3/µl)	8 (0,7-31)	9,5 (0,9-27,4)	0,211
Lenfosit (10^3/µl)	0,7 (0,06-2,23)	0,6 (0,1-5,5)	0,113
Trombosit (10^3/µl)	211 (68-527)	196 (31-514)	0,969
Albümin (g/dl)	3,1±0,4	2,9±0,4	0,437
Kreatinin (mg/dl)	1,06 (0,42-9,1)	1,2 (0,39-13,5)	0,544
Bazal kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,42-3,2)	0,89 (0,4-9,4)	0,166
ALT (ıU/l)	31 (2-269)	24,5 (5-3033)	0,373
AST (ıU/l)	44,5 (10-758)	40,5 (7-5934)	0,579
LDH (ıU/l)	542 (141-2683)	471 (45-6483)	0,055
ESH (mm/h)	49 (1-56)	39 (4-80)	0,433
CRP (mg/dl)	139 (5-383)	81 (2,5-367)	**0,020**
Prokalsitonin (ng/ml)	0,35 (0,04-100)	0,37 (0,04-100)	0,982
INR	1 (0,8-2,1)	1 (0,8-4,8)	0,585
D-dimer (mg/l)	1,5 (0,2-34)	1,7 (0,3-36,5)	0,226
Fibrinojen (g/l)	847 (14-1018)	736 (60-1010)	0,137
Ferritin (µg/l)	599 (10-3823)	569 (27,9-4148)	0,696
Troponin (ng/l)	14 (0-1582)	38 (0-100000)	0,106
PCR (+) (n/%)	39/86,7	146/92,4	0,241

*Normal dağılan sayısal parametreler ortalama±standart sapma, normal dağılmayanlar ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

Gruplar akciğer BT görüntüleme bulguları açısından karşılaştırıldı. Genç hastalarda periferal buzlu cam bulgusu, yaşlı hastalarda ise santral buzlu cam bulgusu daha sık izlenmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (sırasıyla, p=0,054 ve p=0,122) (tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların yaş durumuna göre akciğer görüntüleme bulgularının karşılaştırılması (n=149)

Bulgular	Genç (n=35) n (%)	Yaşlı (n=114) n (%)	p
Santral buzlu cam	16 (%45,7)	69 (%60,5)	0,122
Periferal buzlu cam	9 (%25,7)	14 (%12,3)	0,054
Sol akciğer buzlu cam	1 (%2,9)	6 (%5,3)	0,556
Sağ akciğer buzlu cam	1 (%2,9)	9 (%7,9)	0,453
Konsolidasyon	7 (%20)	10 (%8,8)	0,124
Normal	0 (%0)	6 (%5,3)	0,336

Gruplar uygulanan tedavi yöntemleri açısından karşılaştırıldı. Genç hastalarda *high flow* oksijen (%22,2'ye karşın %10,8; p=0,046), tosilizumab (%24,4'ye karşın %8,9; p=0,005) ve IVIG (%40'ye karşın %23,4; p=0,027) uygulanan hasta oranı yaşlı gruptan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yaşlı grupta ise invaziv MV uygulanan hasta oranı anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (%86,1'ye karşın %62,2; p<0,001). Değerlendirilen diğer tedavi yöntemlerini uygulama sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların yaş durumuna göre uygulanan tedavilerin karşılaştırılması

Uygulanan Tedaviler	Genç (n=45) n (%)	Yaşlı (n=158) n (%)	P
Hemodiyaliz	6 (%13,3)	22 (%13,9)	0,919
Hemodiyaliz sayısı	1 (1-5)	1 (1-4)	0,359
Yüksek akımlı oksijen	10 (%22,2)	17 (%10,8)	**0,046**
NIMV	23 (%51,1)	59 (%37,3)	0,097
İnvaziv MV	28 (%62,2)	136 (%86,1)	**<0,001**
Favipiravir	36 (%80)	88 (%55,7)	0,113
Hidroksiklorokin	31 (%68,9)	24 (%64,9)	0,394
Enoksaparin	40 (%88,9)	145 (%91,8)	0,556
C Vitamini	36 (%80)	119 (%75,3)	0,514
Metilprednizolon	26 (%57,8)	112 (%70,9)	0,096
Deksametazon	12 (%26,7)	32 (%20,3)	0,357
Pulse Steroid	10 (%22,2)	35 (%22,2)	0,992
Tosilizumab	11 (%24,4)	14 (%8,9)	**0,005**
IVIG	18 (%40)	37 (%23,4)	**0,027**
İmmün Plazma	16 (%35,6)	36 (%22,8)	0,083

NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon, IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, IVIG: İntravenöz immünglobulin

4.3. HASTALARIN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ MORTALİTE DURUMUNA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların 166'sının (%81,8) YBÜ'de vefat ettiği ve 37'sinin (%18,2) YBÜ'den taburcu edildiği tespit edildi. Hastalar vefat edenler ve taburcu olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı ve gruplar klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri ile uygulanan tedaviler açısından karşılaştırıldı.

Vefat edenlerin 73'ü (%44) kadın, 93'ü (%56) erkekti ve yaş medyan değeri 77 yıl (34-97) olarak hesaplandı. Taburcu olanların 18'i (%48,6) kadın, 19'u (%51,4) erkekti ve yaş medyan değeri 68 yıl (23-95) olarak hesaplandı. İki grup arasında cinsiyet dağılımı incelendiğinde anlamlı fark izlenmezken, vefat eden grubun yaş

medyan değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, p=0,605 ve p<0,001).

Gruplar komorbid hastalık sıklığı açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında değerlendirilen komorbid hastalık oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.10). Vefat eden hastaların başvuru APACHE II skor medyan değeri anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (19'a karşın 17; p=0,001). Gruplar arasında hastane ve YBÜ yatış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla, p=0,231 ve p=0,239) (tablo 4.10).

Tablo 4.10. Vefat eden ve taburcu olan hastaların demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

Parametre	**Vefat (n=166) n (%)**	**Taburcu (n=37) n (%)**	**p**
Cinsiyet, Kadın	73 (%44)	18 (%48,6)	0,605
Yaş, yıl	77 (34-97)	68 (23-95)	**0,005**
Yaş durumu (≥65 yaş)	137 (%82,5)	21 (%56,8)	**0,001**
Hipertansiyon	76 (%45,8)	15 (%40,5)	0,562
Koroner Arter Hastalığı	54 (%32,5)	9 (%24,3)	0,329
Diabetes Mellitus	44 (%26,5)	10 (%27)	0,948
Hiperlipidemi	10 (%6)	3 (%8,1)	0,709
Atrial fibrilasyon	10 (%6)	1 (%2,7)	0,693
Kalp yetmezliği	14 (%8,4)	2 (%5,4)	0,742
KOAH	23 (%13,9)	3 (%8,1)	0,426
Kronik Böbrek Hastalığı	27 (%16,3)	6 (%16,2)	0,994
Hipotiroidi	5 (%3)	3 (%8,1)	0,162
Demans	24 (%14,5)	2 (%5,4)	0,178
Kanser	10 (%6)	3 (%8,1)	0,709
APACHE II skoru	19 (2-46)	17 (7-25)	**0,001**
Hastane yatış süresi, gün	9 (1-101)	10 (1-71)	0,231
YBÜ yatış süresi, gün	7 (1-70)	8 (1-71)	0,239

*Sayısal parametreler median (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Vefat eden ve taburcu olan hastalar başvuru şikayetleri sıklığı açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında değerlendirilen şikayetlerin oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (tablo 4.11).

Tablo 4.11. Vefat eden ve taburcu olan hastaların başvuru şikayetlerinin karşılaştırılması

Parametre	**Vefat (n=166) n (%)**	**Taburcu (n=37) n (%)**	**p**
Nefes darlığı	96 (%57,8)	22 (%59,5)	0,856
Ateş	7 (%4,2)	4 (%10,8)	0,118
Öksürük	14 (%8,4)	4 (%10,8)	0,748
Genel durum bozukluğu	35 (%21,1)	5 (%13,5)	0,295
Halsizlik	17 (%10,2)	4 (%10,8)	0,557
Bilinç bulanıklığı	1 (%0,6)	0 (%0)	0,818
İshal	3 (%1,8)	1 (%2,7)	0,556
Tat alma bozukluğu	2 (%1,2)	0 (%0)	0,668

Vefat eden ve taburcu olan hastaların laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Vefat eden grubun bazal kreatinin (0,9 mg/dl'ye karşın 0,7 mg/dl), ESH (54 mm/h'ye karşın 6 mm/h) ve D-dimer (1,9 mg/l'ye karşın 1 mg/l) değerleri, taburcu olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi (sırasıyla, p<0,001, p0,017 ve p=0,001). Değerlendirilen diğer laboratuvar ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tablo 4.12).

Tablo 4.12. Vefat eden ve taburcu olan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	Vefat (n=166)	Taburcu (n=37)	p
Hgb (g/dl)	12,1±2,3	12,3±2,7	0,642
WBC (10^3/µl)	10,6 (1,8-75,2)	9,7 (1,5-29)	0,380
Nötrofil (10^3/µl)	9,1 (0,9-31)	8 (0,7-27)	0,209
Lenfosit (10^3/µl)	0,6 (0,1-5,5)	0,7 (0,2-2,6)	0,295
Trombosit (10^3/µl)	202 (31-527)	196 (81-482)	0,934
Albümin (g/dl)	2,9±0,4	3,1±0,4	0,193
Kreatinin (mg/dl)	1,2 (0,39-13,5)	0,95 (0,6-9,7)	0,067
Bazal kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,4-3,9)	0,7 (0,5-9,4)	**<0,001**
ALT (ıU/l)	26 (2-3033)	23 (5-173)	0,184
AST (ıU/l)	43 (7-5934)	40 (10-186)	0,241
LDH (ıU/l)	500 (45-6483)	442 (141-1126)	0,188
ESH (mm/h)	54 (4-80)	6 (1-49)	**0,017**
CRP (mg/dl)	103 (2,5-383)	71,5 (5,8-344)	0,130
Prokalsitonin (ng/ml)	0,45 (0,04-100)	0,24 (0,04-82)	0,102
INR	1 (0,8-4,8)	1 (0,8-4,8)	0,536
D-dimer (mg/l)	1,9 (0,3-36,5)	1 (0,2-10,6)	**0,001**
Fibrinojen (g/l)	780 (60-1010)	739 (14-1018)	0,658
Ferritin (µg/l)	599 (27-4148)	393 (10-1736)	0,248
Troponin (ng/l)	36 (0-100000)	14,5 (0-3431)	0,218
PCR (+), n (%)	151 (91,0)	34 (91,9)	0,578

*Normal dağılan sayısal parametreler ortalama±standart sapma, normal dağılmayanlar ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunulmuştur.

Vefat eden ve taburcu olan hastaların akciğer BT görüntüleme bulguları karşılaştırıldığında, iki grup arasında değerlendirilen parametrelerin sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (tablo 4.13).

Tablo 4.13. Vefat eden ve taburcu olan hastaların akciğer görüntüleme bulgularının karşılaştırılması (n=149)

Bulgular	Vefat (n=120) n (%)	Taburcu (n=29) n (%)	P
Santral buzlu cam	73 (%60,8)	12 (%41,4)	0,058
Periferal buzlu cam	17 (%14,2)	6 (%20,7)	0,396
Sol akciğer buzlu cam	5 (%4,2)	2 (%6,9)	0,622
Sağ akciğer buzlu cam	8 (%6,7)	2 (%6,9)	0,965
Konsolidasyon	12 (%10)	5 (%17,2)	0,327
Normal	5 (%4,2)	1 (%3,4)	0,669

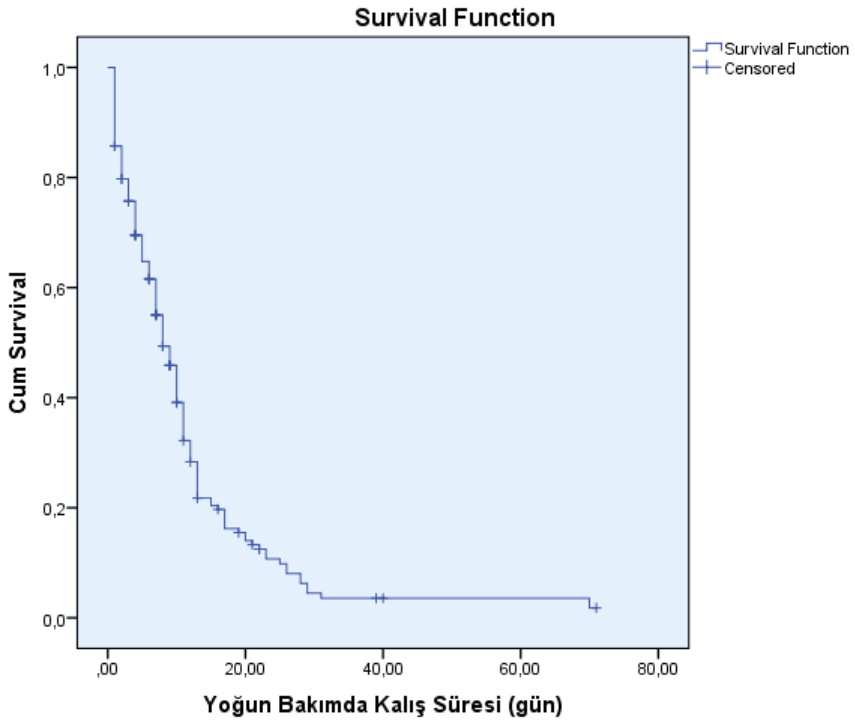
Vefat eden ve taburcu olan hastalar uygulanan tedavi yöntemlerine göre karşılaştırıldı. Taburcu olan hastaların hiçbirine invaziv MV uygulanmamış iken, vefat eden hastaların %98,8'ine invaziv MV uygulanmıştı ($p<0,001$). C vitamini uygulanan hasta oranı taburcu olan grupta vefat edenlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (%94,6'ye karşın %72,3; $p=0,004$). Tosilizumab uygulanan hasta oranı vefat eden grupta %14,5, taburcu olan grupta %2,7 olarak tespit edildi ($p=0,054$). Vefat eden grupta IVIG verilen hasta oranı taburcu olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (%30,7'ye karşın %10,8; $p=0,014$). Çalışma kapsamında değerlendirilen diğer tedavi yöntemlerinin uygulanma oranları açısından vefat eden ve taburcu olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (tablo 4.14).

Tablo 4.14. Vefat eden ve taburcu olan hastaların uygulanan tedavilere göre karşılaştırılması

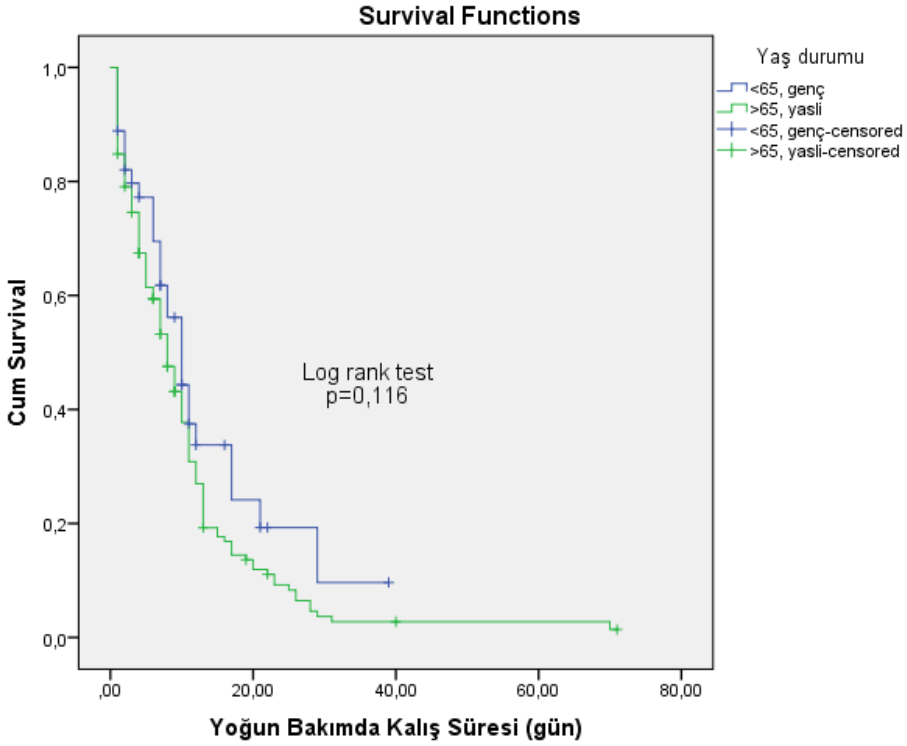
Uygulanan Tedaviler	Vefat (n=166) n (%)	Taburcu (n=37) n (%)	P
Hemodiyaliz	23 (%13,9)	5 (%13,5)	0,957
Hemodiyaliz sayısı	1 (1-5)	1 (1-4)	0,648
Yüksek akımlı oksijen	19 (%11,4)	8 (%21,6)	0,111
NIMV	72 (%43,4)	10 (%27,0)	0,067
İnvaziv MV	164 (%98,8)	0 (%0)	**<0,001**
Favipiravir	121 (%72,9)	29 (%78,4)	0,492
Hidroksiklorokin	95 (%57,2)	24 (%64,9)	0,394
Enoksaparin	151 (%91,0)	34 (%91,9)	0,857
C Vitamini	120 (%72,3)	35 (%94,6)	**0,004**
Metilprednizolon	115 (%69,3)	23 (%62,2)	0,402
Deksametazon	36 (%21,7)	8 (%21,6)	0,993
Pulse Steroid	40 (%24,1)	5 (%13,5)	0,161
Diğer steroid tedavileri	150 (%90,4)	30 (%81,1)	0,147
Tosilizumab	24 (%14,5)	1 (%2,7)	0,054
IVIG	51 (%30,7)	4 (%10,8)	**0,014**
İmmün Plazma	45 (%27,1)	7 (%18,9)	0,302

4.4. SAĞKALIM ANALİZLERİ

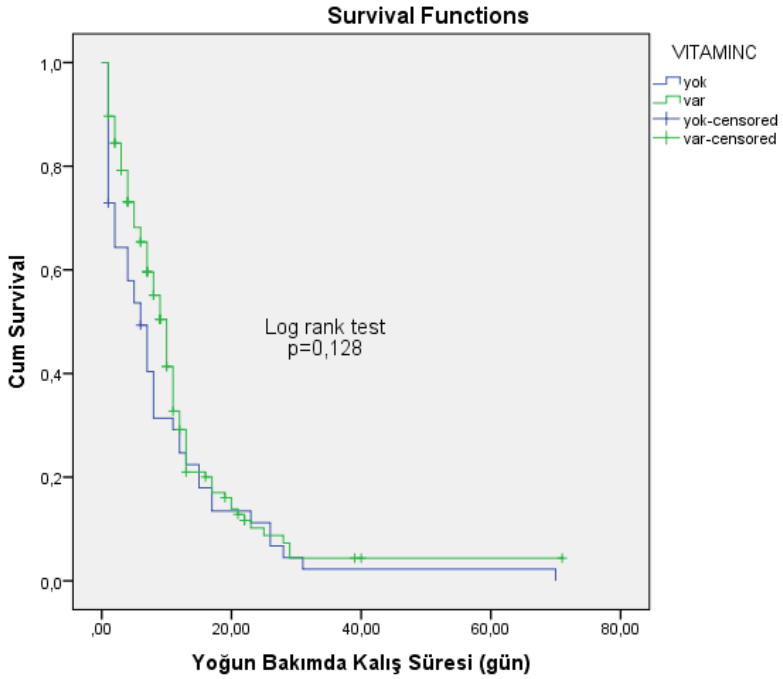
Yoğun bakım ünitesinde vefat eden ve taburcu olan hasta grupları arasında istatistiksel olarak farklılık gösteren kategorik parametrelerin (yaş grubu, C vitamini ve IVIG uygulaması), YBÜ yatış süresi içerisinde, sağ kalım ile ilişkisini araştırmak için Kaplan-Meier sağ kalım analizleri yapıldı. Tüm hastalar dahil edildiğinde YBÜ'de ortanca sağ kalım süresinin 8 gün (%95 GA: 6,7-9,4) olduğu tespit edildi. YBÜ yatış süresi içerisinde, ortanca sağ kalım süreleri açısından yaş grubu, C vitamini kullanımı ve IVIG kullanımı durumuna göre istatistiksel fark olmadığı görüldü (tüm gruplar için *log-rank* analizi p>0,05) (şekil 4.1-4.4).



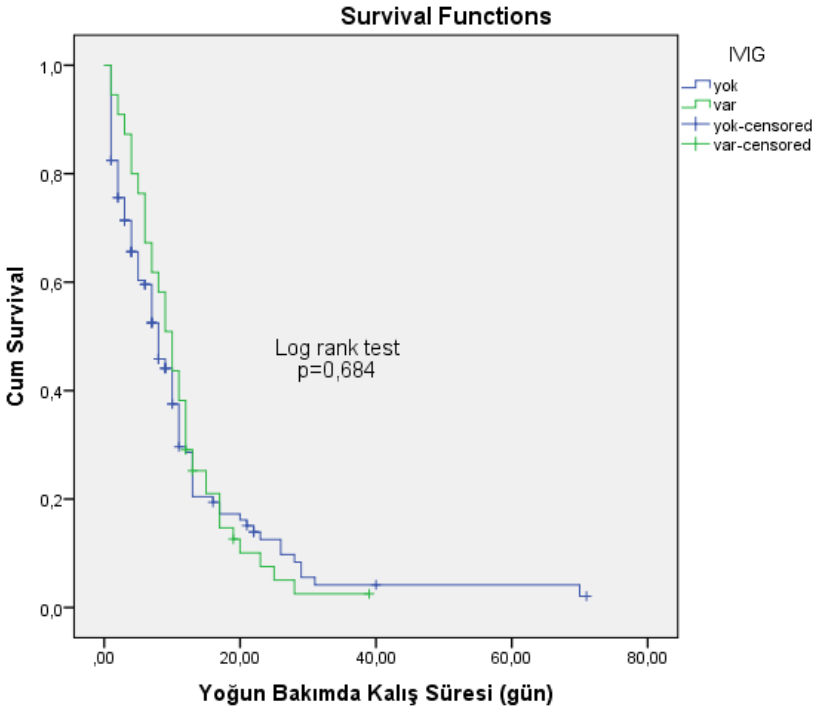
Şekil 4.1. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarının kümülatif Kaplan-Meier sağ kalım grafiği (ortanca sağ kalım süresi 8 gün)



Şekil 4.2. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarının yaş gruplarına göre Kaplan-Meier sağkalım grafiği (genç hastalarda ortanca sağ kalım süresi: 10 gün iken yaşlı hastalarda 8 gün olduğu görüldü, p=0,116)



Şekil 4.3. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarının C vitamini uygulama durumuna göre Kaplan-Meier sağkalım grafiği (C vitamini kullanan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 10 gün iken, C vitamini kullanmayan hastalarda 6 gün olduğu görüldü, p=0,128)



Şekil 4.4. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarının IVIG uygulama durumuna göre Kaplan-Meier sağkalım grafiği (IVIG kullanan hastalarda ortanca sağ kalım süresi 10 gün iken, IVIG kullanmayan hastalarda 8 gün olduğu görüldü, p=0,684)

4.5. REGRESYON ANALİZİ

Hastaların ile YBÜ yatış süresi içerisinde mortalite ile ilişkili parametreleri cox-regresyon analizleri ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizlerde; yaş (p=0,008), APCAHE II skoru (p=0,001), invaziv MV (p<0,001), C vitamini (p=0,011) ve IVIG uygulamaları (p=0,020) mortalite ile ilişkili faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analizde, bu parametreler arasından invaziv MV uygulamasının YBÜ yatış süresi içerisinde mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu tespit edildi (p<0,001) (tablo 4.15).

Tablo 4.15. Mortalite ile ilişkili parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri ile incelenmesi

Parametreler	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analizler		
	HR	%95 GA	p	HR	%95 GA	p
Yaş	1,038	1,010-1,067	**0,008**	0,992	0,976-1,008	0,338
APACHE-II	1,118	1,050-1,191	**0,001**	1,010	0,983-1,037	0,491
D-dimer	1,225	0,987-1,520	0,066	1,019	0,995-1,043	0,125
İnvaziv MV	83,000	20,933-329,103	**<0,001**	19,635	4,773-80,765	**<0,001**
C Vitamini	0,149	0,034-0,645	**0,011**	1,221	0,829-1,798	0,311
IVIG	3,659	1,232-10,869	**0,020**	0,999	0,673-1,482	0,994

*Cox regresyon analiz modelleri aracılığıyla, YBÜ yatış süresi içerisinde, mortalite ile ilişkili parametreler çok değişkenli analizlerle değerlendirildi. Tek değişkenli analizlerde vefat eden ve taburcu olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olan (p<0,05) parametreler regresyon analizlerine dahil edildi. Eritrosit sedimentasyon hızı ölçülen hasta sayısının (23 hasta) az olması nedeniyle regresyon analiz modellerine dahil edilmedi. Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizlerinde *Enter* metodu kullanıldı. Modelin *Omnibus test p*-değeri <0,001 ve *Chi-square* değeri 39,110 olarak tespit edildi.

4.6. TABURCULUK SONRASI DEĞERLENDİRME

Yoğun bakım ünitesinden taburcu olan 37 hasta telefon ile arandı. Taburculuk sonrası ortanca takip süresi 169 (97-324) gün olarak hesaplandı. On (%27) hastaya sistemde kayıtlı olan telefon numaraları üzerinden ulaşılamadı. Telefon ile son durumu hakkında bilgi edinilen 5 (%18,5) hastanın vefat ettiği ve 22 (%81,5)

hastanın ise hayatta olduğu anlaşıldı. Exitus olan hastaların taburculuk sonrası 1., 4., 6., 17. ve 26. günlerde vefat ettiği tespit edildi (ortanca değeri 6 gün).

Hayatta olan ve ulaşılan hastaların 13'ü (%59,1) kadın, 9'u (%40,9) erkekti ve ortalama yaş değeri 67,5±14,3 yıl olarak hesaplandı. Bu hastaların 11'i (%50) 65 yaşından küçüktü. Vefat edenlerin 1'i (%20) kadın, 4'ü (%80) erkekti ve yaş ortalaması 75,6±15 yıl olarak hesaplandı. Taburculuk sonrası hayatta olan ve vefat eden hastalar arasında yaş değerleri ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; p=0,271 ve p=0,165).

Hayatta olan hastaların günlük yaşam aktiviteleri, beslenme durumları, kırılganlık ve yaşam doyum durumları belirlenen beş anket ile değerlendirildi. Bu anketler COVİD-19 öncesi ve sonrası olmak üzere ayrı ayrı değerlendirildi ve bu iki dönem arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Frail kırılganlık ölçeğinde, COVİD-19 sonrası dönemde COVİD-19 öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artma, değerlendirilen diğer ölçeklerde ise anlamlı düzeyde azalma saptandı (p<0,05) (tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların taburculuk sonrası değerlendirmesi

Ölçek	COVİD-19 Öncesi		COVİD-19 Sonrası		p-değeri
	Ortanca (min-max)	Ort ± SD	Ortanca (min-max)	Ort ± SD	
Katz ADL	6 (0-6)	5,2±1,8	6 (0-6)	4,6±2,1	**0,010**
Lawton IADL	6,5 (0-8)	5,6±2,7	4,5 (0-8)	4,5±2,9	**0,002**
Yaşam doyum skalası	25,5 (7-31)	24,8±6,1	21 (7-33)	21±7,2	**0,001**
Frail kırılganlık	1,5 (0-5)	1,6±1,7	3 (0-5)	2,8±1,7	**0,001**
Dinç, n (%)	9 (%40,9)		4 (%18,2)		
Pre-frail, n (%)	6 (%27,3)		4 (%18,2)		
Frail, n (%)	7 (%31,8)		14 (%63,6)		
MNA-SF	13 (2-14)	12,1±2,8	8 (2-14)	8,1±3,6	**<0,001**
Malnütre, n (%)	1 (%4,5)		10 (%45,5)		
Riskli, n (%)	6 (%27,3)		7 (%31,8)		
Normal, n (%)	15 (%68,2)		5 (%22,7)		

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen kesin veya olası COVİD-19 tanılı hastaların klinik özelliklerini ve uzun dönem fonksiyonel durumlarını incelediğimiz bu çalışmada, hastaların yaklaşık dörtte üçünün 65 yaşından büyük ve en sık komorbid hastalığın HT olduğu tespit edildi. Hastaların %80'inden fazlasının yaşamını yitirdiği ve invaziv MV uygulanan hastaların tamamının vefat ettiği saptandı. Çok değişkenli analizde, invaziv MV uygulamasının YBÜ yatış süresi içerisinde mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu tespit edildi. Yoğun bakım ünitesinden taburcu olan hastaların COVİD-19 sonrası dönemde (taburculuktan yaklaşık 6 ay sonrasında), öncesi döneme göre FRAIL kırılganlık ölçeği skorunda anlamlı düzeyde artma, temel ve enstrümantal günlük yaşam aktivite, nutrisyon ve yaşam doyum ölçekleri skorlarında ise anlamlı düzeyde azalma tespit edildi.

Pandeminin ilk dönemlerinden itibaren COVİD-19 hastalığının kadın ve erkeklerde benzer oranda izlenmesine rağmen erkeklerde daha şiddetli seyrettiği, morbidite ve mortalitenin daha fazla olduğu bildirilmiştir (70, 71). Bu konuda yapılmış en kapsamlı değerlendirmelerden biri olan Peckham ve arkadaşlarının bildirdiği meta-analizde, 47 ülkeden 3.111.714 olguyu kapsayan 90 yayının sonuçları incelenmiştir. Kadın ve erkeklerin enfeksiyon açısından eşdeğer riske sahip olmasına rağmen, erkeklerin YBÜ'ye yatma riskinin 2,84 ve ölme riskinin ise 1,39 fazla olduğu tespit edilmiştir (72). Doğal ve kazanılmış immün sistem fonksiyonlarında cinsiyetler arası farklılıkların, COVİD-19 hastalığında kadınlar lehine avantaj sağladığı düşünülmektedir (72). Örneğin, kadınlarda CD4(+) T hücre sayısının, CD8(+) T hücrelerin sitotoksik aktivitelerinin ve B hücrelerinden antikor üretiminin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (73). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde, YBÜ'de takip edilen hastalarda erkek/kadın oranını 1,23, vefat edenlerde ise bu oranın 1,27 olduğu bulunmuştur.

COVİD-19 hastalığı her yaş grubunda izlenmesine rağmen, hastane yatışlarında orta ve ileri yaş grubu daha fazla karşımıza çıkmaktadır. Yaşlı popülasyonda hastalık daha ağır seyretmektedir ve ileri yaş artmış mortalite oranları ile ilişkili bulunmuştur (74). Çin'den bildirilen ve tanısı doğrulanmış yaklaşık 44.500 olgunun incelendiği bir çalışmada genel mortalite %2,3 olmasına rağmen, 70-79 yaş

aralığında %8 ve 80 yaşından büyük olanlarda ise %15 olarak bulunmuştur (6). Amerika'dan bildirilen ve 4.226 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, tüm olguların %31'inin, hastaneye yatanların %45'inin, YBÜ'de takip edilenlerin %53'ünün ve ölenlerin %80'inin 65 yaşından büyük olduğu saptanmıştır (75). Literatür ile uyumlu olacak şekilde, bizim olgularımızın %77'sini 65 yaşından büyük hastalar oluşturmaktaydı ve yaş medyan değeri 76 yıl idi. Benzer şekilde, vefat eden hastalarımızın medyan yaş değeri taburcu olanlardan anlamlı düzeyde yüksekti.

Komorbid hastalıklar, birçok klinik durumda olduğu gibi COVİD-19 hastalığının seyrini de olumsuz etkilemektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, DM, KOAH, kanser, KBH, obezite, organ nakli olmuş olmak ve sigara kullanımı şiddetli hastalık ve mortalite açısından ilişkili olduğu bildirilen komorbid hastalıklar ve klinik durumlardır (6). İtalya'dan bildirilen bir çalışmada, COVİD-19 nedeniyle hayatını kaybeden 355 hastanın ortalama komorbid hastalık sayısı 2,7 olarak hesaplanmış ve hastaların sadece %3'ünde altta yatan bir klinik durum olmadığı bulunmuştur (76). Amerika'dan bildirilen bir çalışmada, yaklaşık 300.000 olgunun verileri incelenmiş ve komorbid hastalığı olanların olmayanlara göre hastaneye yatma oranın 6 kat, mortalite oranının ise 12 kat fazla olduğu rapor edilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da hastaların büyük çoğunluğunda (%81) en az bir komorbid hastalık tanısı mevcuttu ve en sık izlenen komorbid durum, hastaların yaklaşık yarısında mevcut olan HT idi. Literatür ile benzer şekilde HT, KAH, kalp yetmezliği ve KOAH sıklığı vefat edenlerde taburcu olanlardan istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha yüksekti.

Semptomatik COVİD-19 hastalığında öksürük, miyalji ve baş ağrısı en sık bildirilen belirtilerdir. Yaklaşık 370.000 tanısı doğrulanmış COVİD-19 hastasının semptom durumunun incelendiği bir çalışmada ilk beş sırayı öksürük (%50), ateş (>38°C) (%43), miyalji (%36), baş ağrısı (%34) ve dispne (%29) oluşturmaktaydı (7). Bizim çalışmamızda dispne yaklaşık %60 ile en sık tespit edilen başvuru semptomu idi ve bunu genel durum bozukluğu ile öksürük takip etmekteydi. Çalışmamızda 3. basamak YBÜ'de takip edilmiş hastaların değerlendirilmiş olması ve bu hastaların görece daha şiddetli hastalık kliniğine sahip olması nedeniyle, nefes darlığı şikayeti sıklığının literatürden yüksek olduğu ve genel durum bozukluğunun ikinci sırada yer aldığı düşünüldü. Çalışmamızda literatürden farklı olarak,

semptomlar arasında ateş sıklığının oldukça düşük (<%5) olması dikkat çekmektedir. Çalışmamızın retrospektif olması ve klinik bilgilere otomasyon sistemindeki kayıtlardan ulaşılmış olması nedeniyle bu konuda kesin bir sonuca varmak yanıltıcı olabilir. Hastaların başvuru anında nefes darlığı ve genel durum bozukluğu gibi daha ağır bir klinik tabloya sahip olması sebebiyle, ya ateşlerinin ölçülmemiş ya da kaydedilmemiş olması bu sonuca katkıda bulunan faktörler olarak değerlendirilebilir.

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarının mortalitesini predikte edebilmek için APACHE-II ve SOFA gibi farklı skorlama sistemlerinin kullanıldığı çalışmalar rapor edilmiştir (77). Örneğin, Taylor ve arkadaşlarının bildirdikleri, 58 çalışma ve 44,305 YBÜ'de takip edilen COVİD-19 hastasını içeren bir meta-analizde hastaların ortanca APACHE-II skoru 15,7 (hayatta kalanlar: 13,4, ölenler: 18,3) olarak bulunmuştur. Başvuru anındaki yüksek APACHE-II skorunun mortalite ile ilişkili bir faktör olduğu bildirilmiştir (77). Bizim çalışmamızda, YBÜ hastalarında mortalite öngörüsü için APACHE-II skoru kullanılmıştı ve literatür ile uyumlu olacak şekilde vefat edenlerde taburcu olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek hesaplandı (19'a karşın 17) ve tek değişkenli regresyon analizinde mortalite ile ilişkili bir faktör olduğu tespit edildi.

Yoğun bakım ünitesinde takip gerektiren COVİD-19 hastalarında artmış inflamatuvar durum, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu, malnütrisyon, hematolojik bozukluklar, kardiyak hasar, koagülopati ve tromboza eğilimin gelişebildiği bildirilmiştir ve bu klinik durumlara ait laboratuvar göstergeleri hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (78). Taylor ve arkadaşlarının bildirdiği bir meta-analizde artmış beyaz küre ve nötrofil sayısı, yüksek D-dimer ve ferritin ile düşük trombosit ve lenfosit sayısı mortalite ile ilişkili laboratuvar bulguları olarak rapor edilmiştir (77). Chang ve arkadaşlarının bildirdikleri, 28 çalışma 12,437 YBÜ'de takip edilen COVİD-19 hastasının değerlendirildiği bir meta-analizde; beyaz küre sayısı, AST, D-dimer, CRP, laktat, LDH ve total bilirubin düzeylerinin yüksekliği ile lenfosit ve albümin düzeylerinin düşüklüğü mortalite ile ilişkili faktörler olarak saptanmıştır (78). Bizim hastalarımızın laboratuvar bulgularını genel olarak incelediğimizde, beyaz küre sayısı, ferritin, D-dimer, fibrinojen, CRP, prokalsitonin, troponin ve LDH değerlerinin yüksek, lenfosit ve albümin değerlerinin ise düşük olduğunu tespit ettik. Vefat eden ve taburcu olan hastaların laboratuvar bulgularını

karşılaştırdığımızda, literatür ile kısmen uyumlu olacak şekilde, vefat edenlerde D-dimer ve inflamasyon göstergesi olarak ESH değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. Vefat edenlerde serum kreatinin, CRP, prokalsitonin ve ferritin düzeyleri de yüksek saptanması rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ek olarak, tek değişkenli regresyon analizinde D-dimer düzeyinin mortalite ile ilişkili bir faktör olduğu tespit edildi. Eritrosit sedimantasyon hızı bakılan hasta sayısı (n=23) az olduğu için bu parametre regresyon analizine dahil edilmedi.

Kontrastsız akciğer BT, COVİD-19 tanısında ve takibinde sıkça başvurulan bir görüntüleme yöntemidir. Akciğer BT uygulaması birçok kılavuzda birinci basamak görüntüleme modalitesi olarak önerilmemekle birlikte, BT sonuçları PCR testleri ile yüksek korelasyona sahiptir (79). COVİD-19 hastalarında gelişen interstisyel akciğer hasarı, tomografi bulgularının sebebidir (34). Bao ve arkadaşları tarafından bildirilen akciğer BT tutulumlarının incelendiği 13 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, en sık tespit edilen patolojik bulgular; buzlu cam opasitesi (%83,1), buzlu cam opasitesi ve konsolidayon (%58,4), komşu plevra kalınlaşması (%52,4), interlobüler septal kalınlaşma (%48,4) ve hava bronkogramları (%46,4) olarak rapor edilmiştir (80). Salehi ve arkadaşları tarafından bildirilen tanısı doğrulanmış 919 COVİD-19 hastasını içeren bir sistematik derlemede, buzlu cam opasiteleri %88 ile en erken anormallikler olarak bildirilirken, konsolidasyonlar hastaların yaklaşık %32'sinde tanımlanmıştır. Buzlu cam opasiteleri hem izole bir biçimde hem de odak konsolidasyon alanlarıyla ilişkili olarak rapor edilirken, saf konsolidasyonlar nadir görülen bir bulgu olarak bildirilmiştir. Parankimal lezyonların dağılımı genellikle bilateral (%88), multilobar (% 78) ve periferik (%76) olup, sıklıkla akciğerlerin arka bölgelerinin tutulumu (%80) şeklinde saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda da en sık rapor edilen patolojik bulgu hastaların %57'sinde tespit edilen santral buzlu cam opasitelerinin olmasıydı. Bunu %15,4 ile periferal buzlu cam bulgusu takip etmekteydi. Konsolidasyon sıklığı da literatür ile benzer şekilde düşük bulunmuştur (%11,4).

Akut böbrek hasarı (ABH), COVİD-19 hastalarında sık görülen bir komplikasyondur ve viral invazyon, hipovolemi, sistemik inflamasyon, ilaçlar, endotel disfonksiyonu ve koagülopati gibi olası birçok faktöre sekonder gelişebilmektedir (82). Hastanede takip edilen COVİD-19 hastalarında ABH

insidansı %7-57, YBÜ'de takip gerektirenlerde %19-80 aralığında bildirilmiştir (83, 84). Renal replasman tedavisi uygulama oranı ise %20-60 aralığında rapor edilmiştir (85). Hem ABH gelişimi hem de renal replasman tedavisi uygulanmış olması artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (86). Lumlertgul ve arkadaşlarının YBÜ'de takip edilen 313 COVİD-19 hastası ile bildirdikleri bir çalışmada, hastaların %76,7'sinde ABH tablosu gelişmiş, hastaların %32'sine renal replasman tedavisi uygulanmış ve ABH gelişenlerde mortalitenin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (%34'e karşın %14, p<0,001) (87). Çalışmamızda, hastaların 28'ine (%13,3) hemodiyaliz tedavisi uygulandığını ve bu hastaların 12'sinin (%42,8) özgeçmişinde KBH tanısı olmadığını tespit ettik. Vefat eden ve taburcu olan hastalar arasında hemodiyaliz uygulanmış olma sıklığı açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak, sonuçlarımızı doğrudan literatür ile karşılaştırmak yanıltıcı olabilir. Zira, çalışmamız kapsamında spesifik olarak ABH gelişimi incelenmedi. Bu durum, çalışmamız için bir kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

Şiddetli COVİD-19 hastalığı seyrinde sıklıkla oksijen desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu destek, düşük akımlı nazal kanül veya maske ile sağlanabileceği gibi bizim çalışma grubumuzu oluşturan şiddetli hastalığa sahip bireylerde yüksek akımlı nazal kanül (high flow), NIMV ve invaziv MV şeklinde de olabilmektedir. Yüksek miktarda (6-15 L/dk) oksijen ihtiyacı gelişen hastalarda doğrudan entübasyon yerine *high flow* veya NIMV gibi tekniklerin denenmesi önerilmektedir (88). Retrospektif çalışmalarda *high flow* kullanma oranı %14-63, NIMV uygulanma oranı ise %11-56 aralığında bildirilmiştir (57, 89). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyum sağlayacak şekilde *high flow* uygulama oranı %13,3, NIMV uygulama oranı ise %40,4 olarak hesaplanmıştır. Bu modaliteler oksijenizasyonu ve/veya dispneyi düzeltmesine rağmen, bu yöntemlerin entübasyona progresyonu önlediklerine dair kesin kanıtlar henüz yoktur. Ancak, pandemi sürecinde entübasyon için eşik değerlerin yükseltilmesi sonrası invaziv MV oranlarının düşmesi, non-invaziv yöntemlerin uygun teknikler ile uygulanıldığı durumlarda entübasyon ihtiyacının azaltılabileceğini düşündürmektedir. Özellikle pandeminin ilk dönemlerinde yayınlanan makalelerde entübasyon ve invaziv MV uygulanan hastalarda mortalite oranlarının yüksek olması bu yaklaşım değişimine sebep olmuştur (90).

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarında invaziv MV uygulaması ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran ve bu verileri pandeminin başlarındaki veriler ile karşılaştıran en kapsamlı çalışmalardan biri Chang ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu meta-analizde, YBÜ'de takip edilen 7 ülkeden 12.437 COVİD-19 hastasını içeren 28 çalışmanın verileri kullanılmıştır. Hastalarda invaziv MV oranı %69, YBÜ mortalite oranı %28,3, invaziv MV mortalite oranı ise %43 olarak hesaplanmıştır. Ek olarak, invaziv MV uygulaması YBÜ mortalitesi ile ilişkili en önemli faktör olarak bildirilmiştir (OR: 12,4) (78). Yazarlar, YBÜ mortalite oranının Wuhan (%78) ve Seattle'dan (%85) bildirilen ilk yayınlardan düşük olduğunu, yakın döneme ait yayınlarda (%25,7-41,6) ise benzer olduğunu ifade etmişlerdir (8, 91, 92). Benzer şekilde, invaziv MV mortalite oranı Wuhan (%86-97) ve Seattle'dan (%71-75) bildirilen ilk yayınlardan düşük bulunmuştur (8, 92). Yazarlar, bu iyileşmenin COVİD-19 tedavisinde YBÜ tecrübesinin artması, YBÜ yatış kriterleri ve tedavideki değişimler ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir (78). Bizim çalışmamızda ise YBÜ mortalite oranı %81,8 olarak bulundu. Hastaların %80,8'ine invaziv MV uygulandı ve bu hastaların tamamı vefat etti (%100). Vefat eden hastaların %98,8'ine invaziv MV uygulandı, bir hasta ise invaziv MV'ye bağlanamadan vefat etti. Çok değişkenli regresyon analizinde, invaziv MV uygulamasının YBÜ yatış süresi içerisinde mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu tespit edildi (HR: 19,6). Yoğun bakım ünitesi ve invaziv MV mortalite oranlarımızı literatür ile karşılaştırdığımızda; yakın zamanlı yayınlardan oldukça yüksek, pandeminin ilk dönemine ait yayınlara ise benzer olduğunu görmekteyiz. Bu sonucu açıklayabilecek iki önemli faktör olduğunu düşünmekteyiz. Birincisi; çalışmamızın ülkemizde pandeminin başladığı ilk 7,5 aylık süreci kapsıyor olması, henüz COVİD-19 hastalarının YBÜ'de takibi konusunda yeterli tecrübeye ulaşılmamış olması ve tedavi değişikliklerinin bu süreler içerisinde devreye girmiş olması. İkincisi; çalışma verilerinin kullanıldığı İç Hastalıkları YBÜ biriminin üçüncü basamak bir YBÜ olması, hastane işleyişi içerisinde entübasyon uygulanan hastaların ve/veya non-invaziv yöntemlere klinik olarak yanıt vermeyip invaziv MV ihtiyacı olan hastaların bu birime devrediliyor olması. Bu değerlendirmeyi desteklemek için, çalışma dönemine ait hastanemiz bünyesindeki diğer YBÜ ve

invaziv MV mortalite oranlarının incelenmesi ve İç Hastalıkları YBÜ biriminin yakın döneme ait mortalite oranlarına bakılması faydalı olacaktır.

Yoğun bakım ünitesinde takip gerektiren COVİD-19 hastalarında, klinik seyre göre doğrudan virüse etkili olduğu düşünülen veya hastalığın komplikasyonlarına (koagülopati, sitokin fırtınası vb.) etki edebilecek birçok medikal tedaviler uygulanabilmektedir. Ancak, bu tedavilerin etkinliği ve yan etkileri ile ilgili bilgiler yeni makaleler yayınlandıkça değişebilmektedir. Siemieniuk ve meslektaşları, COVİD-19 tedavisi ile ilgili randomize çalışmalar yayınlandıkça meta-analiz ve derleme şeklinde bu yayınları incelemekte ve sonuçlarını DSÖ'ye sunmaktadır. Kullanılan tedavilerin mortalite üzerine etkilerini inceledikleri bölümde 67.491 hastayı kapsayan 101 çalışmanın verileri kullanılmıştır. Standart tedavi ile karşılaştırıldığında, steroidlerin ölümleri azalttığı (OR:0,83), remdesivir (OR:0,72-1,11), IL-6 inhibitörleri (OR:0,74-1,05), kolşisin (OR:0,37-0,92) ve JAK inhibitörleri (OR:0,33-1) için ise kanıtın daha az kesin olduğu saptanmıştır. Azitromisin (OR:0,78-1,19), hidroksiklorokinin (OR:0,93-1,26) ve tam doz anti-koagülasyonun (OR:0,72-1,32) standart tedavi ile karşılaştırıldığında ölüm riskini azaltmadığı bildirilmiştir. COVİD-19 tedavisinde kullanılan diğer ilaçların mortalite üzerine etkisi ile ilgili yeterli kanıt olmadığı ifade edilmiştir. Favipiravir ile ilgili olarak hastanede kalış süresini (ortalama 0,1-2,4 gün) ve semptom gerileme zamanını (OR: 0,48-0,81) kısalttığı bildirilmiştir (93). Çalışmamızda C vitamini, IVIG ve tosilizumab tedavileri açısından vefat eden ve taburcu olan hastalar arasında anlamlı fark bulduk. Taburcu olan grupta vefat edenlere göre C vitamini uygulanan hasta oranı anlamlı düzeyde yüksek, tosilizumab ve IVIG uygulanan hasta oranı ise anlamlı düzeyde düşük bulundu. Steroidler, favipiravir, hidroksiklorokin, anti-koagülasyon ve immün plazma uygulama oranları açısından vefat eden ve taburcu olan hastalar arasında anlamlı fark yoktu.

Ağır COVİD-19 olgularında, yüksek doz C vitamininin anti-oksidan etkileri nedeniyle yardımcı tedavi olarak kullanılabileceğini iddia eden yayınlar mevcuttur (94, 95). Ancak, C vitamininin mortalite üzerine olumlu etkisi olduğuna dair henüz yeterli kanıt yoktur (94, 95). Siemieniuk ve arkadaşlarının bildirdiği meta-analizde, C vitaminin COVİD-19 tedavisi üzerinde önemli bir etkisi olmadığı ifade edilmiştir (93). Zhang ve arkadaşlarının 56 kritik COVİD-19 hastası ile bildirdikleri randomize

kontrollü çalışmada, yüksek doz C vitamini alan ve almayan gruplar arasında 28 günlük mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,27) (95). Ülkemizden Kavurgacı ve arkadaşlarının 323 COVİD-19 hastası ile bildirdikleri retrospektif bir çalışmada, yüksek doz C vitamini alan ve almayan gruplar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,52) (96). Çalışmamızda, taburcu olan COVİD-19 hastalarında C vitamin uygulama oranını anlamlı düzeyde yüksek bulduk. Ancak, çok değişkenli regresyon analizinde C vitamini tedavisinin mortalite üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. Sonuç olarak, C vitamini uygulamasının COVİD-19 hastalığı tedavisi üzerine etkilerinin araştırıldığı, daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnterlökin-6 inhibitörlerinin, COVİD-19 tedavisi üzerinde olumlu etkileri bildirilmektedir. Ancak, mortalite üzerine etkisi konusunda henüz yeterli kanıt yoktur (97). Siemieniuk ve arkadaşlarının bildirdiği meta-analizde, IL-6 inhibitörlerinin mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı ve hastane yatış süresini kısalttığı saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda ise beklenenin aksine vefat eden hastalarda tosilizumab uygulama oranı daha yüksekti. Ancak, taburcu olanlarda bu oran oldukça düşüktü ve sadece bir hastaya tosilizumab uygulanmıştı. Bu durum, tosilizumab tedavisinin muhtemelen daha ağır hastalık tablosunda uygulanmış olması ve bir ileri basamak tedavi yöntemi olarak değerlendirilmiş olmasının sonucu olabilir.

COVİD-19 tedavisinde IVIG tedavisinin faydası henüz net değildir. Bu konuda Xiang ve arkadaşları tarafından bildirilen meta-analizde, hastanede yatan 825 COVİD-19 hastasını kapsayan 7 çalışmanın verileri incelenmiştir. Hastalar üç gruba (ciddi olmayan, ciddi ve kritik) ayrılıp, IVIG'in mortalite üzerine etkisi araştırılmış ve kritik grupta mortalitenin azaldığı, ancak "ciddi olmayan" ve "ciddi" hastalık alt gruplarında anlamlı fark saptanmamıştır (98). Bizim çalışmamızda ise vefat eden hastalarda IVIG uygulama oranı daha yüksekti, ancak çok değişkenli regresyon analizinde IVIG uygulaması ile mortalite arasında ilişki bulunmadı. Bu durum, IVIG tedavisinin ileri basamak bir tedavi yöntemi olarak tercih edilmiş olması ile ilişkili olabilir. Hem IVIG hem de tosilizumabın COVİD-19 tedavisindeki önemini ortaya koymak için prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde, uzun dönem fonksiyonel durumun değerlendirilmesi amacıyla taburcu olup hayatta kalan 22 hastaya ortanca 169. günde telefon ile ulaşıldı. Hastaların temel ve enstrümantal günlük yaşam aktivite, beslenme, kırılganlık ve yaşam doyum durumları belirlenen beş anket ile COVİD-19 öncesi ve sonrası olmak üzere ayrı ayrı değerlendirildi.

Dünya genelinde COVİD-19 hastalığının farklı yönlerini inceleyen çalışmalar artarak devam etmektedir. Ancak, hastalığı geçiren bireylerde COVİD-19'un günlük yaşam aktiviteleri üzerine uzun dönem etkisini araştıran yayın sayısı henüz yetersizdir. Dispne, kas gücü kaybı ve miyalji gibi vücut fonksiyonlarında oluşabilecek bozulmalar hastaların temel ve enstrümantal günlük yaşam aktivitelerini kısıtlamaktadır. Temel günlük yaşam aktiviteleri, öz bakım ve mobilizisayon (giyinme, yemek yeme, gezinme, tuvalete gitme, hijyen) ile ilişkili iken enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri kişinin etrafı ile etkileşim yeteneğini kapsar (99). Günlük yaşam aktivitelerindeki kısıtlılıklar, kişinin bağımlı hale gelme riskini artırır ve hem bireyin hem de bakım verenin hayat kalitesini düşürür (100). Temel ve enstrümantal günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmek için farklı ölçekler tanımlanmıştır (99). Çalışmamızda, temel günlük yaşam aktivitesi değerlendirmesi için Katz'ın tanımladığı, enstrümantal olan için ise Lawton'ın tanımladığı ölçek kullanıldı ve taburculuk sonrası skorlar hastalık öncesi duruma göre anlamlı düzeyde düşük hesaplandı. Sathyamurthy ve arkadaşlarının bildirdiği prospektif kohort çalışmasında, COVİD-19 yataklı servisinden taburcu olan 65 yaşından büyük 279 yaşlı hastanın fonksiyonel durumları 90. günde telefon ile aranarak hastalık öncesi ile karşılaştırılmış. Hastalık öncesi ve taburculuk sonrası temel (Katz) ve enstrümantal (Lawton) günlük yaşam aktiviteleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış. Yazarlar, bu sonucu yaşlılarda hastalık iyileştikten 90 gün sonra bazale yakın fonksiyonel duruma ulaşıldığı şeklinde yorumlamışlardır (101). Leite ve arkadaşlarının bildirdiği kesitsel çalışmada, hastanede takip edilen 1696 hasta (yaş; 71,8±13) taburculuk sonrası 1. ayda telefon ile aranmış ve enstrümantal günlük yaşam aktivite (Lawton) düzeyi değerlendirilmiş. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda serviste takip edilenlere göre Lawton skoru anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (ortanca 14'e karşın 17, $p<0,001$). Tüm hastaların %35'ine evde egzersiz programı önerilmiş ancak bu durum analize dahil edilmemiştir. Ek olarak,

hastalık öncesi fonksiyonel durum değerlendirilmemiştir (102). Çalışma sonuçlarımızı diğer çalışmalar ile doğrudan kıyaslamak yanıltıcı olabilir. Zira çalışma metodolojileri (özellikle hastalık şiddeti, yaş, egzersiz programı ve değerlendirme süresi gibi) arasında önemli farklılıklar mevcuttur. Bizim çalışmamızda YBÜ'den taburcu olan, muhtemelen daha şiddetli klinik ile seyreden COVİD-19 hastalarının değerlendirilmiş olması sonucumuza katkıda bulunan bir faktör olabilir.

COVİD-19 inflamasyon ile seyreden, gıda alımının azaldığı ve kas katabolizmasının arttığı bir hastalıktır. Şiddetli COVİD-19 hastalarında YBÜ yatışının 10. gününde kas hacminde %30,1 kayıp gerçekleştiği bildirilmiştir (103). Hastalar malnütrisyon açısından yüksek riske sahiptir, malnütrisyonun önlenmesi ve yönetilmesi hasta bakımında kritik öneme sahiptir. Yoğun bakım ünitesinden taburcu olan COVİD-19 hastalarında, kilo kaybı ile birlikte solunum, kardiyovasküler ve nörolojik sistem bozuklukları gelişebilmektedir. Bu bozukluklar da nutrisyonel durumun bozulmasına katkıda bulunmaktadır (104). Ek olarak, YBÜ'den taburcu olan hastalarda iştah kaybı ve yutkunma güçlüğü gibi beslenme problemlerinin yanında, COVİD-19 hastalığının tat ve koku kaybı gibi sonradan tanımlanan semptomları da tabloyu negatif yönde etkilemektedir (105). De Lorenzo ve arkadaşlarının bildirdikleri bir çalışmada, hastanede tedavi edilen 126 COVİD-19 hastasının taburcu edildikten ortanca 21,5 gün sonra gerçekleştirilen nutrisyonel değerlendirmesinde, ortanca MNA skoru 11 hesaplanmış ve hastaların %4'ünün malnütre, %64,3'ünün ise malnütrisyon açısından riskli olduğu bildirilmiştir (106). Haraj ve arkadaşlarının bildirdikleri bir çalışmada, YBÜ'den tedavi maksadıyla endokrinoloji servisine çıkarılan 41 COVİD-19 hastasının beslenme durumu MNA formu ile değerlendirilmiş. Hastaların %14,6'sı malnütre, %65,9'unun ise malnütrisyon açısından riskli olduğu tespit edilmiştir (104). Bizim çalışmamızda ise hastalar YBÜ'den taburcu olduktan yaklaşık 6 ay sonra değerlendirilmişti. Nutrisyonel durumlarını hastalık öncesi dönem ile karşılaştırıldığımızda, MNA-SF skorlarında anlamlı azalma tespit edildi. Malnütrisyon oranında (%4,5→%45,5) ise belirgin artma saptandı. Sonuçlarımızın genel olarak literatür ile benzer olduğu yorumunu yapabiliriz, ancak metodolojik farklılıklar sebebiyle doğrudan bir karşılaştırma yapmak yanıltıcı olabilir. Nutrisyonel durum değerlendirmesinde

kullandığımız MNA-SF anketi ile temel olarak son üç aylık değişimler sorgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda ise taburcu olduktan yaklaşık 6 ay sonra bu değerlendirme yapılmıştır. Hastalarımızda yüksek oranda tespit edilen nutrisyonel durum bozukluğuna, bu 6 aylık süreçte araya girebilecek diğer klinik durumlar etki etmiş olabilir. Ek olarak, hastaların taburculuk sonrası 3. ayda (MNA-SF anketinin kapsadığı süre) değerlendirilmemiş olması çalışmamız için bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Sonuç olarak, özellikle YBÜ'de takip gerektiren COVİD-19 hastalarında taburculuk sonrası malnütrisyon önemli bir klinik problem olarak tespit edilmiştir. Hastalar taburcu edilirken beslenme durumlarının değerlendirilmesi, bir nutrisyonel eylem planının hazırlanması ve ihtiyacı olan hastaların diyetisyenlerin de içinde bulunduğu multi-disipliner bir ekip tarafından takip edilmesi gerekmektedir.

Kırılganlık, bireyin bir stres faktörüne maruz kaldığında bağımlı olma ve/veya mortalite gelişmesine yatkınlığında artışın olduğu klinik durumu tanımlar. Birçok hastalık ve medikal durum neticesinde kırılganlık gelişebilmektedir (107). Literatürde kırılganlık ve COVİD-19 hastalığı üzerine yapılmış çalışmaları metodolojik olarak incelediğimizde, kırılganlık değerlendirmesinde farklı ölçeklerin kullanıldığını ve genel olarak kırılganlık durumu ile COVİD-19'un başta mortalite olmak üzere klinik sonuçları arasındaki ilişkinin araştırıldığını görmekteyiz. Kırılganlık ve COVİD-19 arasındaki ilişki üzerine bildirilmiş en kapsamlı meta-analizde, 118,373 hastayı içeren 52 çalışmanın verileri incelenmiştir. Bu çalışmalarda kırılganlık değerlendirmesi en sık Klinik Kırılganlık Ölçeği (Clinical Frailty Scale) kullanılmış (%80,7) ve kırılganlığın mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir (OR=1,79) (108). Ma ve arkadaşlarının hastanede yatırılarak tedavi edilen 114 COVİD-19 hastası (>60 yaş) ile bildirdikleri prospektif bir kohort çalışmasında, kırılganlık değerlendirmesi için FRAIL ölçeği kullanılmış ve hastalarda 60 gün içerisinde şiddetli hastalık gelişme durumu değerlendirilmiştir. Hastaların %34,2'si dinç, %34,2'si pre-frail ve %31,6'sı kırılgan (frail) olarak sınıflandırılmış ve 60 gün boyunca 43 hastada şiddetli hastalık geliştiği tespit edilmiştir (dinç grubun %10,3'ü, pre-frail grubun %38,5'i ve faril grubun %66,7'si). Cox orantılı risk model analizinde, kırılgan (faril) (HR=7,47) ve pre-frail (HR=5,01) grupların dinç olan grup ile karşılaştırıldığında şiddetli hastalık gelişme açısından daha riskli olduğu bildirilmiştir (109). Greco ve arkadaşlarının bildirdiği bir

çalışmada, huzur evinde kalan ve COVİD-19 geçiren 76 kişinin hastalık öncesi ve sonrası (2 ay) kırılganlık durumu Frail-NH ölçeği ile değerlendirilmiş ve COVİD-19 geçirmeyen yaş uyumlu 76 kontrol ile karşılaştırılmıştır. COVİD-19 geçirenlerin kırılganlık skorunda kontrol grubuna göre %21'lik bir artış saptanmış ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hastalık geçirmenin kırılganlık gelişme ihtimalini 4 kat artırdığı bildirilmiştir. Yazarlar, tespit ettikleri artmış kırılganlık durumunun, COVİD-19 hastalığı seyrinde ortaya çıkan akut ve kronik inflamasyonun kas gücü ve performansı üzerine olumsuz etkileri neticesinde gelişebileceğini, tedavi ve karantina sürecinde hareketin azalmasının kas gücü kaybına katkıda bulunması ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (110). Martillo ve arkadaşlarının bildirdikleri bir çalışmada, YBÜ'de takip edilen 45 hastanın (ortalama yaş 54) taburculuk sonrası birinci ayda Dalhousie Klinik Kırılganlık Ölçeği ile kırılganlık durumu değerlendirilmiş bireylerin %17,8'i kırılgan olarak değerlendirilmiştir (111). Çalışmamızda kırılganlığı değerlendirdiğimiz FRAIL ölçeği skorunda, COVİD-19 hastalığı öncesi dönem ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artma tespit edilmiştir ve kırılgan (frail) olma oranı (%31,8→%63,6) yaklaşık iki katına çıkmıştır. Metodolojik farklılıklar nedeniyle sonuçlarımızı doğrudan diğer çalışmalar ile karşılaştırmak mümkün olmamaktadır. Çalışmamıza en yakın metodolojinin, Greco ve arkadaşlarının makalelerinde kullanıldığını kabul eder isek, COVİD-19 hastalığı sonrası kırılganlık düzeyinin ve sıklığının arttığı, bu nedenle taburculuk sonrası kas gücünü artırmaya yönelik fiziksel aktivite programlarının takip protokollerine eklenmesinin oldukça önemli olduğu yorumunu yapabiliriz.

Yaşam doyum skalası (ölçeği), katılımcıların yaşamdan genel memnuniyetlerini değerlendiren bir ankettir. Yaşam doyumu ise okulda, işte, ailede ve sosyal yaşamda gerçekleştirilen bir dizi etkinliklerde bireyin kendisini iyi hissetmesinin bilişsel öz değerlendirmesi olarak tanımlanır (112). Pandemi sürecinde sosyal hayatların kısıtlanması ve hükümetler tarafından uygulanan kapanma politikaları neticesinde insanların genel olarak iyilik hallerinin ve yaşam doyumlarının azaldığı bildirilmiştir (113, 114). Örneğin, Rogowska ve arkadaşlarının bildirdikleri bir çalışmada, 231 bireye pandeminin 1. ve 2. dalgası esnasında yaşam doyum anketi uygulanmış ve 2. dalgada elde edilen anket skorlarının anlamlı

düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001) (114). Çalışmamızda, taburcu olan hastalarda COVİD-19 öncesi döneme göre yaşam doyum ölçeğinde anlamlı düzeyde bir azalma bulundu. Ancak, literatürde COVİD-19 hastalığı geçirenlerde yaşam doyumu açısından hastalık öncesi ve sonrasının karşılaştırıldığı bir yayın tespit edilemedi ve bu nedenle doğrudan bir kıyaslama yapılamadı. Çalışma bulgumuzu genel olarak değerlendir isek, özellikle çalışmamızın gerçekleştiği aylarda ülkemizde ve dünya genelinde pandeminin 1. ve 2. dalgası yaşanmaktaydı ve kısıtlamalar yaygın olarak uygulanmaktaydı. Ek olarak, çalışmamızda YBÜ'de takip gerektiren ve hayatta kalan ağır seyirli COVİD-19 hastalarının değerlendirilmiş olması, taburculuk sonrası bu hastalarda temel ve enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde azalma, malnütrisyon ve kırılganlık oranında artma tespit edilmiş olması çalışma grubumuzda yaşam doyum ölçeğinde anlamlı düşüş olmasına katkıda bulunan faktörler olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamız kapsamında gerçekleştirilen uzun dönem fonksiyonel değerlendirmeler açısından bir takım kısıtlılıklar mevcuttur. Kullanılan beş anketin hastalık öncesi dönem ile kıyaslanması yanlılık (bias) ihtimalini akla getirmektedir. Zira, ortalama yaşı 67 olan hastalar taburcu olduktan yaklaşık 5,5 ay sonra değerlendirilmiş ve bu süreçte unutma ve/veya yanlış hatırlama neticesinde hastaların sübjektif cevaplar verme ihtimali sonuçları etkilemiş olabilir. Yeni planlanacak çalışmalarda, hastalık öncesi dönemi hatırlama yöntemi ile değerlendirmenin getirdiği kısıtlılığı önlemek için, huzurevi veya yaşlı bakım merkezleri gibi fonksiyonel değerlendirmelerin rutin olarak yapıldığı yerlerde ikamet eden bireyler ile prospektif çalışmalar planlanabilir. Takip sürecinde COVİD-19 geçiren ve geçirmeyen bireylerin fonksiyonel değerlendirmelerinde oluşacak olası farklılıklar, COVİD-19 hastalığının bu değerlendirmeler üzerine kısa ve uzun dönem etkileri açısından önemli bilgiler verebilir. Ek olarak, değerlendirmenin telefon ile yapılması, bu verilerin güvenirliliğini azaltabilecek bir faktör olarak değerlendirilebilir. Çalışmamız için ifade edilebilecek diğer bir kısıtlılık ise hastaların taburcu olduktan sonra bir kez aranması olabilir. Zira, arama döneminde mevcut olabilecek akut bir hastalık hali sonuçları etkileyebilir. Bu durumları bertaraf etmek için, taburculuk sonrası belirli aralıklar ile yüz yüze değerlendirmelerin yapılması faydalı olacaktır. Böylelikle, çalışmamız kapsamında fonksiyonel değerlendirmelerde genel olarak

tespit ettiğimiz bozulmaların YBÜ yatışı gerektirecek ağır seyirli COVİD-19 hastalığı neticesinde gelişip gelişmediği konusunda daha sağlıklı ve objektif veriler elde edilebilir.

6. SONUÇLAR

- Yoğun bakım ünitesinde takip gerektiren COVİD-19 hastalarının %77'si 65 yaşından büyüktü. Vefat edenlerin medyan yaş değeri taburcu olanlardan anlamlı düzeyde yüksekti. Yaşlılarda hastalığın daha ağır seyrettiği tespit edildi.
- Erkek/kadın oranı tüm hastalarda 1,23, vefat edenlerde 1,27 olarak bulundu.
- Hastaların %81'inde en az bir komorbid hastalık tanısı mevcuttu ve en sık izlenen komorbid durum HT idi.
- Dispne ve genel durum bozukluğu en sık tespit edilen başvuru semptomlarıydı.
- Yatış APACHE-II skoru vefat edenlerde taburcu olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek hesaplandı ve tek değişkenli regresyon analizinde APACHE-II skorunun mortalite ile ilişkili bir faktör olduğu tespit edildi.
- Vefat edenlerde D-dimer ve ESH değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptandı ve tek değişkenli regresyon analizinde D-dimer düzeyinin mortalite ile ilişkili bir faktör olduğu tespit edildi.
- Akciğer BT görüntülemelerinde en sık rapor edilen patolojik bulgu hastaların %57'sinde tespit edilen santral buzlu cam idi.
- Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarında mortalite oranı %81,8 olarak bulundu.
- İnvaziv MV uygulanan hastalarda mortalite oranı %100 idi. Çok değişkenli regresyon analizinde invaziv MV uygulamasının YBÜ yatış süresi içerisinde mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu tespit edildi.
- Taburcu olan hastalarda vefat edenlere göre C vitamini uygulanma oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu.
- Vefat eden hastalarda taburcu olanlara göre tosilizumab ve IVIG uygulanma oranı anlamlı düzeyde yüksek bulundu.
- Yoğun bakım ünitesinde takip edilen COVİD-19 hastalarının uzun dönem fonksiyonel durum değerlendirilmesinde; temel ve enstrümantal günlük yaşam aktivitesi ölçeği, MNA-SF beslenme durumu ölçeği ve yaşam doyum

ölçeği skorlarında hastalık öncesi döneme göre anlamlı düzeyde azalma, FRAIL kırılganlık ölçeği skorunda ise anlamlı düzeyde artma tespit edildi.

- Yoğun bakım ünitesinden taburcu edilen COVİD-19 hastalarında uzun dönem fonksiyonel kayıpların önüne geçebilmek için beslenme planı, fiziksel ve sosyal aktiviteleri içeren rehabilitasyon programlarına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Koga M, Akasaka O, Nakachi I, Koh H, et al. Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19. Viruses. 2020;12(12).
2. Silveira MM, Moreira G, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. Life Sci. 2021;267:118919.
3. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Expert Rev Anti Infect Ther. 2020;18(12):1201-1211.
4. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. Aaps j. 2021;23(1):14.
5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020;109:102433.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama. 2020;323(13):1239-1242.
7. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(24):759-765.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-1062.
9. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269-271.
10. Rochwerg B, Agarwal A, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. Bmj. 2020;370:m3379.
11. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. Brain Behav Immun. 2020;87:59-73.
12. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. Autoimmun Rev. 2020;19(7):102554.
13. Demirbilek Y, Pehlivantürk G, Özgüler ZÖ, Meşe EA. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. Turkish journal of medical sciences. 2020;50(SI-1):489-494.
14. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. Molecules. 2020;26(1).
15. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. J Infect. 2020;81(1):1-9.
16. Ejazi SA, Ghosh S, Ali N. Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: an early overview. Immunol Cell Biol. 2021;99(1):21-33.
17. Islam KU, Iqbal J. An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:560616.
18. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. Adv Drug Deliv Rev. 2021;170:1-25.

19. Dao TL, Hoang VT, Gautret P. Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(1):13-25.
20. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. J Med Virol. 2020;92(6):568-576.
21. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, 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.
22. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. Virology. 2020;551:1-9.
23. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgrad Med J. 2020;96(1142):753-758.
24. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. Physiol Genomics. 2020;52(11):549-557.
25. 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(18):1708-1720.
26. 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(24):2372-2374.
27. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Crit Rev Clin Lab Sci. 2020;57(6):389-399.
28. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. Int J Infect Dis. 2020;95:304-307.
29. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):128-136.e124.
30. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. J Clin Virol. 2020;127:104370.
31. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. Autoimmun Rev. 2020;19(7):102567.
32. Hall LO, Paul R, Goldgof DB, Goldgof GM. Finding covid-19 from chest x-rays using deep learning on a small dataset. arXiv preprint arXiv:200402060. 2020.
33. Plesner LL, Dyrberg E, Hansen IV, Abild A, Andersen MB. [Diagnostic imaging findings in COVID-19]. Ugeskr Laeger. 2020;182(15).
34. Pontone G, Scafuri S, Mancini ME, Agalbato C, Guglielmo M, Baggiano A, et al. Role of computed tomography in COVID-19. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2021;15(1):27-36.
35. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. Invest Radiol. 2020;55(6):327-331.

36. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? European journal of radiology. 2020;126:108961.
37. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. J Gene Med. 2021;23(2):e3303.
38. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. Biochem Biophys Res Commun. 2021;538:226-230.
39. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. J Clin Microbiol. 2020;58(6).
40. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. Nat Med. 2021;27(2):205-211.
41. Haynes BF. A New Vaccine to Battle Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(5):470-471.
42. Xu X, Ong YK, Wang Y. Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines. Mil Med Res. 2020;7(1):22.
43. Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. Jama. 2020;323(14):1339-1340.
44. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. Eur J Pharmacol. 2020;889:173644.
45. Rochwerg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L, Lytvyn L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. Bmj. 2020;370:m3379.
46. Stebbing J, Sánchez Nievas G, Falcone M, Youhanna S, Richardson P, Ottaviani S, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. Sci Adv. 2021;7(1).
47. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3:Cd013881.
48. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):Cd013600.
49. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(10):905-914.
50. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(21):2030-2040.
51. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2020.
52. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, Qazvini A, Vahedi E, Hassan Saadat S, et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. Int Immunopharmacol. 2021;95:107522.

53. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020;370(6515).
54. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol. 2020;2(6):e325-e331.
55. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021;9(3):295-304.
56. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):105949.
57. 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;180(7):934-943.
58. Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, Asayama K, Asmar R, Bilo G, et al. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. J Hypertens. 2020.
59. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Ann Intern Med. 2020;173(8):670-672.
60. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. Bmj. 2020;370:m2980.
61. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. Eur J Endocrinol. 2020;183(5):R133-r147.
62. Arik G, Varan HD, Yavuz BB, Karabulut E, Kara O, Kilic MK, et al. Validation of Katz index of independence in activities of daily living in Turkish older adults. Arch Gerontol Geriatr. 2015;61(3):344-350.
63. Pérez-Mármol JM, García-Ríos MC, Barrero-Hernandez FJ, Molina-Torres G, Brown T, Aguilar-Ferrándiz ME. Functional rehabilitation of upper limb apraxia in poststroke patients: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015;16:508.
64. Isik EI, Yilmaz S, Uysal I, Basar S. Adaptation of the Lawton instrumental activities of daily living scale to Turkish: validity and reliability study. Annals of geriatric medicine and research. 2020;24(1):35.
65. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(6):M366-372.
66. Sarikaya D, Halil M, Kuyumcu ME, Kilic MK, Yesil Y, Kara O, et al. Mini nutritional assessment test long and short form are valid screening tools in Turkish older adults. Arch Gerontol Geriatr. 2015;61(1):56-60.

67. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2018;47(2):193-200.
68. Hymabaccus Muradi BAB. Yaşlılarda Kırılganlığı Ölçmeye Yönelik FRAİL Ölçeğinin Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. 2017.
69. Meule A, Voderholzer U. Life satisfaction in persons with mental disorders. Qual Life Res. 2020;29(11):3043-3052.
70. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. Front Public Health. 2020;8:152.
71. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. Nat Rev Immunol. 2020;20(7):442-447.
72. Peckham H, de Gruijter NM. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. Nat Commun. 2020;11(1):6317.
73. Abdullah M, Chai PS, Chong MY, Tohit ER, Ramasamy R, Pei CP, et al. Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. Cell Immunol. 2012;272(2):214-219.
74. Williamson EJ, Walker AJ. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821):430-436.
75. 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.
76. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. Jama. 2020;323(18):1775-1776.
77. Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia. 2021;76(9):1224-1232.
78. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16(2):e0246318.
79. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, 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(1):172-180.
80. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. J Am Coll Radiol. 2020;17(6):701-709.
81. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol. 2020;215(1):87-93.
82. Nadim MK, Forni LG. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat Rev Nephrol. 2020;16(12):747-764.
83. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020;98(1):209-218.

84. Geri G, Darmon M, Zafrani L, Fartoukh M, Voiriot G, Le Marec J, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV2-related pneumonia ICU patients: a retrospective multicenter study. Ann Intensive Care. 2021;11(1):86.
85. Gupta S, Coca SG. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. J Am Soc Nephrol. 2021;32(1):161-176.
86. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97(5):829-838.
87. Lumlertgul N, Pirondini L, Cooney E, Kok W, Gregson J, Camporota L, et al. Acute kidney injury prevalence, progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. Ann Intensive Care. 2021;11(1):123.
88. Schünemann HJ, Khabsa J. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. Ann Intern Med. 2020;173(3):204-216.
89. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. 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.
90. Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. Ann Intern Med. 2021;174(5):613-621.
91. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Anaesthesia. 2020;75(10):1340-1349.
92. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. Jama. 2020;323(16):1612-1614.
93. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2020;370:m2980.
94. JamaliMoghadamSiahkali S, Zarezade B, Koolaji S, SeyedAlinaghi S, Zendehdel A, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. Eur J Med Res. 2021;26(1):20.
95. Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo G, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. Ann Intensive Care. 2021;11(1):5.
96. Suna K, Melahat U, Murat Y, Figen Ö E, Ayperi Ö. Effect of high-dose intravenous vitamin C on prognosis in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Med Clin (Barc). 2021;21:25.
97. Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. Jama. 2021;326(6):499-518.
98. Xiang HR, Cheng X, Li Y, Luo WW, Zhang QZ, Peng WX. Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Int Immunopharmacol. 2021;96:107732.
99. Pizarro-Pennarolli C, Sánchez-Rojas C, Torres-Castro R, Vera-Uribe R, Sanchez-Ramirez DC. Assessment of activities of daily living in patients post COVID-19: a systematic review. PeerJ. 2021;9:e11026.

100. Dunsky A. The Effect of Balance and Coordination Exercises on Quality of Life in Older Adults: A Mini-Review. Front Aging Neurosci. 2019;11:318.
101. Sathyamurthy P, Madhavan S, Pandurangan V. Prevalence, Pattern and Functional Outcome of Post COVID-19 Syndrome in Older Adults. Cureus. 2021;13(8):e17189.
102. Leite VF, Rampim DB, Jorge VC, de Lima M, Cezarino LG, da Rocha CN, et al. Persistent Symptoms and Disability After COVID-19 Hospitalization: Data From a Comprehensive Telerehabilitation Program. Arch Phys Med Rehabil. 2021;102(7):1308-1316.
103. de Andrade-Junior MC, de Salles ICD, de Brito CMM, Pastore-Junior L, Righetti RF, Yamaguti WP. Skeletal Muscle Wasting and Function Impairment in Intensive Care Patients With Severe COVID-19. Front Physiol. 2021;12:640973.
104. Haraj NE, El Aziz S, Chadli A, Dafir A, Mjabber A, Aissaoui O, et al. Nutritional status assessment in patients with Covid-19 after discharge from the intensive care unit. Clin Nutr ESPEN. 2021;41:423-428.
105. Liu JY, Chen TJ. Analysis of Imported Cases of COVID-19 in Taiwan: A Nationwide Study. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(9):3311.
106. De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, Benedetti F, Roveri L, Mazza MG, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. PLoS One. 2020;15(10):e0239570.
107. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(6):392-397.
108. Dumitrascu F, Branje KE, Hladkowicz ES, Lalu M, McIsaac DI. Association of frailty with outcomes in individuals with COVID-19: A living review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2021;69(9):2419-2429.
109. Ma Y, Hou L, Yang X, Huang Z, Yang X, Zhao N, et al. The association between frailty and severe disease among COVID-19 patients aged over 60 years in China: a prospective cohort study. BMC Med. 2020;18(1):274.
110. Greco GI, Noale M, Trevisan C, Zatti G, Dalla Pozza M, Lazzarin M, et al. Increase in Frailty in Nursing Home Survivors of Coronavirus Disease 2019: Comparison With Noninfected Residents. J Am Med Dir Assoc. 2021;22(5):943-947.e943.
111. Martillo MA, Dangayach NS, Tabacof L, Spielman LA, Dams-O'Connor K, Chan CC, et al. Postintensive Care Syndrome in Survivors of Critical Illness Related to Coronavirus Disease 2019: Cohort Study From a New York City Critical Care Recovery Clinic. Crit Care Med. 2021;49(9):1427-1438.
112. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The Satisfaction With Life Scale. J Pers Assess. 1985;49(1):71-75.
113. Ruggieri S, Ingoglia S, Bonfanti RC, Lo Coco G. The role of online social comparison as a protective factor for psychological wellbeing: A longitudinal study during the COVID-19 quarantine. Pers Individ Dif. 2021;171:110486.
114. Rogowska AM, Kuśnierz C. Changes in Stress, Coping Styles, and Life Satisfaction between the First and Second Waves of the COVID-19 Pandemic: A Longitudinal Cross-Lagged Study in a Sample of University Students. J Clin Med. 2021;10(17):4025.