



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**COVID-19 HASTALARINDA ERKEN UYARI SKORLAMALARININ
PROGNOZU ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasin ÖZPINAR

İSTANBUL

2021



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**COVID-19 HASTALARINDA ERKEN UYARI SKORLAMALARININ
PROGNOZU ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasin ÖZPINAR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bedia GÜLEN

İSTANBUL

2021

TEŞEKKÜR

Acil Tıp Asistanlık sürecimin son senesinde birlikte çalışma fırsatını yakaladığım ve bu kısa süre zarfında bana mesleğimi yeniden sevdiren ve desteğini esirgemeyen

Doç. Dr. Bedia GÜLEN'e;

Medipol ailesinin kapılarını bana sonuna kadar açan ve uzak yakın fark etmeksizin her konu ve koşulda sürekli yardımına koşan Prof. Dr. Mehtap BULUT'a;

Bana Acil Tıbbı daha öğrenciyken sevdiren, asistanlığımın ilk yılını birlikte geçirdiğim ve onlardan çok şey öğrendiğim Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp ailesine;

Acısıyla tatlısıyla, gecesiyse gündüzüyle 3 yılımı birlikte geçirdiğim Medipol Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nın temizlikçisinden, yardımcı personeline, sekreterinden hemşiresine, asistanından uzmanına kadar her bir ferdine;

Gerek iş hayatımda, gerek sosyal hayatımda her sorunda çekinmeden arayabildiğim ve çözüm bulabildiğim, ayrıca veri toplama sürecinde çok büyük katkısını gördüğüm

Acil Ekip Lideri Yiğit ULUBİLİR'e

ve veri toplama sürecinde çok yardımcı olan Bilgi İşlem Sorumlusu Faruk SÜMBÜL'e;

Bu mesleği seçmemde en büyük pay sahibi olan ve eğitim hayatım boyunca her koşulda en büyük destekçim olup emeklerinin karşılığını ömrüm boyunca ödeyemeyeceğim

Babam Refik ÖZPINAR ve Annem Sema ÖZPINAR'a;

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini hissetmediğim bir an bile olmayan ve meslekteki en büyük rol modelim olan ablam Dr. Ayşe ÖZPINAR'a;

Hem tıp fakültesi sürecinde, hem mecburi hizmet sürecinde hem de asistanlık sürecim boyunca her zaman yanımda olan adeta benimle birlikte tıp fakültesi bitiren, her nöbetimin sonunu benden daha çok gözleyen, her zorluğa benimle birlikte katlanan ve ömrü beni beklemekle geçen eşim Pınar ÖZPINAR'a;

Ve bu süreçte her türlü koşul ve şartta çalışmama engel olmanın bir yolunu bulmasına rağmen varlığıyla hayatımdaki her anı anlamlı kılan ve en büyük taraftarım olan biricik oğlum

Taha ÖZPINAR'a

YÜREKTEN TEŞEKKÜR EDERİM...

ÖZET

Amaç; Koronavirüs Hastalığı 2019(COVID-19) hastalarının prognozunu öngörmek ve tirajının hızlı ve kolay yöntemlerle yapılması büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmada 5 erken uyarı skorundan hangisinin COVID-19 hastalarında prognozu daha isabetli tahmin edeceğinin belirlenmesi amaçlandı.

Metot: 11 Mart 2020 ile 1 Ocak 2021 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Medipol Mega Hastanesinde COVID-19 nedeni ile serviste yatırılarak takip edilen 18 yaş üzeri 861 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yatış anındaki ilk vital değerlendirmeleri ve bilinç durumu değerlendirmeleri kullanılarak Ulusal Erken Uyarı Skoru(NEWS), Modifiye Erken Uyarı Skoru(MEWS), Hızlı Acil Tıp Skoru(REMS), Tekrarlanan-Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Hızlı Değerlendirmesi(q-SOFA) ve Acil Serviste Triyaj Erken Uyarı Skoru (TREWS) hesaplandı ve 30 gün içinde ölüm durumu veya 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacı açısından retrospektif olarak incelendi. Skorların prognozu öngörmedeki performanslarını değerlendirmek için Alıcı İşletim Karakteristiği(ROC) analizi yapıldı. Her bir skor için Youden İndeks'ine göre eşik değer belirlendi ve duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer hesaplandı.

Bulgular: 30 gün içinde ölüm durumunu ve 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacını öngörmeye REMS en başarılı skor olarak bulunurken TREWS ve NEWS de benzer performans sergiledi. Ancak MEWS ve q-SOFA'nın her iki durumu da öngörme performansı yetersiz bulundu. 30 gün içinde ölüm durumunu öngörmek adına REMS, TREWS, NEWS, MEWS ve q-SOFA için sırasıyla % 95 güven aralığında(GA) eğri altında kalan alan(EAKA) 0.733 (% 95GA, 0.676-0.789), 0.719 (% 95GA, 0.659-0.780), 0.694 (% 95GA, 0.629-0.759), 0.564 (% 95GA, 0.491-0.637), 0.563 (% 95GA, 0.488-0.638) olarak hesaplandı. 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacını öngörmek adına REMS, TREWS, NEWS, MEWS ve q-SOFA için sırasıyla EAKA 0.693 (% 95GA, 0.633-0.752), 0.666 (% 95GA, 0.606-0.725), 0.637 (% 95GA, 0.574-0.701), 0.534 (% 95GA, 0.471-0.598), 0.538(% 95GA, 0.473-0.602) olarak hesaplandı. REMS, TREWS ve NEWS'in her iki durumu da öngörme açısından negatif prediktif değerleri % 90'nın üzerinde hesaplandı.

Sonuç: Sonuç olarak COVID-19 hastalarında prognozu öngörmek için REMS, TREWS ve NEWS kullanılabilir ancak MEWS ve q-SOFA etkisiz bulunmuştur. Ayrıca etkili bulunan bu 3 erken uyarı skoru, yüksek negatif prediktif değerleri sayesinde kötü prognoz açısından düşük riskli COVID-19 hastalarını belirlemede kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Prognoz, REMS, TREWS, NEWS, MEWS, q-SOFA

ABSTRACT

Aims: It's very important to predict the prognosis and triage of Coronavirus Disease 2019(COVID-19) quickly and easily. In this study, it's aimed to determine which of the 5 early warning scores would predict the prognosis more accurately in COVID-19 patients.

Method: Between 11.03.2020 and 01.01.2021, 861 patients over the age of 18 who were hospitalized and followed up due to COVID-19 in Istanbul Medipol University Faculty of Medicine Medipol Mega Hospital were included in the study. National Early Warning Score(NEWS), Modified Early Warning Score(MEWS), Rapid Emergency Medicine Score(REMS), Quick Sequential-Sepsis Related Organ Failure Assessement(q-SOFA), Triage in Emergency Department Early Warning Score(TREWS) were calculated using the patients' first vital signs and consciousness levels at the time of hospitalization, and they were analyzed in terms of death within 30 days or need for intensive care within 15 days retrospectively. Receiver operating characteristic(ROC) analysis was performed to evaluate the performance of the scores in predicting prognosis. For each score, the threshold value was determined according to Youden Index, and sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were calculated.

Results: REMS was found to be the most successful score in predicting death within 30 days and intensive care need within 15 days, while TREWS and NEWS performed similarly. However, the predictive performances of MEWS and q-SOFA were found to be inadequate for both situations. In order to predict mortality within 30 days, the area under the curve(AUC) at 95% confidence interval(CI) for REMS, TREWS, NEWS, MEWS and q-SOFA were calculated as 0.733 (95% CI, 0.676-0.789), 0.719 (95% CI, 0.659-0.780), 0.694 (95% CI, 0.629-0.759), 0.564 (95% CI, 0.491-0.637), 0.563 (95% CI, 0.488-0.638), respectively. The AUC for the REMS, TREWS, NEWS, MEWS and q-SOFA in predicting admission to the intensive care unit within 15 days were calculated as 0.693 (95% CI, 0.633-0.752), 0.666 (95% CI, 0.606-0.725), 0.637 (95% CI, 0.574-0.701), 0.534 (95% CI, 0.471-0.598), 0.538 (95% CI, 0.473-0.602) respectively. The negative predictive values of REMS, TREWS and NEWS were over the 90% in terms of predicting both situation.

Conclusion: In conclusion, REMS, TREWS and NEWS could be used to predict prognosis in COVID-19 patients, but MEWS and q-SOFA were found to be ineffective. In addition, due to the high negative predictive values of these 3 early warning scores, it could be useful to identify low risk COVID-19 patients for poor prognosis.

Keywords: COVID-19, Prognosis, REMS, TREWS, NEWS, MEWS, q-SOFA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KORONAVİRÜSLER.....	3
2.1.1. SARS-CoV-2 ve COVID-19.....	4
2.1.1.1. COVID-19 EPİDEMİYOLOJİ	5
2.1.1.2. COVID-19 PATOFİZYOLOJİ	8
2.1.1.3. COVID-19 BULAŞ YOLLARI.....	11
2.1.1.4. COVID-19 TANI YÖNTEMLERİ, TANI ve AYIRICI TANI	15
2.1.1.5. COVID-19 KLİNİK BULGULAR	18
2.1.1.6. COVID-19 LABORATUVAR ve RADYOLOJİK BULGULARI	22
2.1.1.7. COVID-19 HASTALARININ KLİNİK SINIFLANDIRILMASI ve AĞIR HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ	23
2.1.1.8. COVID-19 TEDAVİ	29
2.2. ERKEN UYARI SKORLARI.....	33
2.2.1. NEWS.....	33
2.2.2. MEWS	35
2.2.3. REMS.....	36
2.2.4. q-SOFA.....	38

2.2.5. TREWS.....	39
3. MATERYAL VE METOD	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. DEMOGRAFİK VERİLERE GÖRE COVID-19 SONLANIM DURUMU	43
4.1.1. Demografik Verilere Göre 30 Gün İçinde Ölüm Durumu.....	44
4.1.2. Demografik Verilere Göre 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumu.....	44
4.2. VİTAL DEĞERLER VE FİZYOLOJİK ÖLÇÜMLERE GÖRE COVID-19 SONLANIM DURUMU	45
4.2.1. Vital Değerler ve Fizyolojik Ölçümlere Göre 30 Gün İçinde Ölüm Durumu.....	45
4.2.2. Vital Değerler ve Fizyolojik Ölçümlere Göre 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumu.....	48
4.3. ERKEN UYARI SKORLARINA GÖRE COVID-19 SONLANIM DURUMU	51
4.3.1. Erken Uyarı Skorlarının 30 Gün İçinde Ölüm ile İlişkisi.....	51
4.3.2. Erken Uyarı Skorlarının 15 Gün İçinde Yoğun Bakım Transferi ile İlişkisi.....	56
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR.....	74
7. KAYNAKLAR.....	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

A:	Alert: Uyanık
ACE-2:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2
ADE:	Antibody Dependent Enhancement: Antikor Bağımlı Güçlendirme
APACHE-II:	Acute Physiology and Chronic Health Examination: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Muayenesi-II
ARDS:	Acute Respiratory Distress Syndrome: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AUC:	Area Under Curve: Eğri Altında Kalan Alan
AVPU:	Alert, Verbal, Pain, Unresponsive
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CI:	Confidence Interval: Güven Aralığı
CoV:	Koronavirüs
COVID-19:	Coronavirus Disease 2019: Koronavirüs Hastalığı 2019
CRP:	C-Reaktif Protein
Dk:	Dakika
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
EAKA:	Eğri Altında Kalan Alan
ECMO:	Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
FDA:	United States Food and Drug Administration: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
GA:	Güven Aralığı

GKS:	Glasgow Koma Skalası
HEWS:	Hamilton Early Warning Score: Hamilton Erken Uyarı Skoru
HIF:	Hypoxi-Inducible Transcription Factor: Hipoksi ile İndüklenen Transkripsiyon Faktörü
HIV:	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IDSA:	The Infectious Diseases Society of America: Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği
kg:	Kilogram
L:	Litre
m ² :	Metrekare
Max:	Maximum: En yüksek
MERS:	Middle East Respiratory Syndrome: Orta Doğu Solunum Sendromu
MERS-CoV:	Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
MEWS:	Modified Early Warning Score: Modifiye Erken Uyarı Skoru
Min:	Minimum: En düşük
mL:	Mililitre
mmHg:	Milimetre Civa
mmol:	Milimol
n:	Sayı
NEWS:	National Early Warning Score: Ulusal Erken Uyarı Skoru
ng:	Nanogram
NIH:	The National Institutes of Health: Ulusal Sağlık Enstitüleri

NPD:	Negatif Prediktif Değer
P:	Pain: Ağrı
PCR:	Polymerase Chain Reaction: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PPD:	Pozitif Prediktif Değer
q-SOFA:	Quick Sequential-Sepsis Related Organ Failure Assesement: Tekrarlanan-Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Hızlı Değerlendirmesi
RAPS:	Rapid Acute Physiology Score: Hızlı Akut Fizyoloji Skor
RAS:	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron
REMS:	Rapid Emergency Medicine Score: Hızlı Acil Tıp Skoru
RNA:	Ribonükleik Asid
ROC:	Receiver Operating Characteristic: Alıcı İşletim Karakteristiği
SARS:	Severe Acute Respiratory Syndrome: Ağır Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV:	Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü
SEWS:	Standardized Early Warning Score: Standardize Edilmiş Erken Uyarı Skoru
SIRS:	Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
SOFA:	Sequential Organ Failure Assesement: Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi
SpO2:	Periferik Oksijen Saturasyonu
T.C:	Türkiye Cumhuriyeti
TREWS:	Triage in Emergency Department Early Warning Score: Acil Serviste Triyaj Erken Uyarı Skoru
U:	Unresponsive: Yanıtsız

V: Verbal: Sözel

YB: Yoğun Bakım

°C: Santigrat

µL: Mikrolitre

µm: Mikrometre

2019-nCoV: 2019 Novel Coronavirüs



ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 2.1.1 SARS-COV-2 VİRÜSÜNÜN İLLÜSTRASYONU	3
ŞEKİL 2.1.1.2.1 KORONAVİRÜSÜN ŞEMATİK YAPISI.....	9
ŞEKİL 4.1 HASTA SAYILARI.....	42
ŞEKİL 4.2.1.1 SATURASYON DEĞERLERİNİN 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜMÜ ÖNGÖRME AÇISINDAN EĞRİ ALTINDA KALAN ALANI.....	47
ŞEKİL 4.2.2.1 SATURASYON DEĞERLERİNİN 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIMA TRANSFERİ ÖNGÖRME AÇISINDAN EĞRİ ALTINDA KALAN ALANI.....	50
ŞEKİL 4.3.3.1 ERKEN UYARI SKORLARININ 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM DURUMUNU ÖNGÖRME AÇISINDAN EĞRİ ALTINDA KALAN ALANI	52
ŞEKİL 4.3.2.1 ERKEN UYARI SKORLARININ 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIMA TRANSFER DURUMUNU ÖNGÖRME AÇISINDAN EĞRİ ALTINDA KALAN ALANI.....	56

TABLolar DİZİNİ

TABLO 2.1.1.4.1 ENFEKTE BİREYDE NEGATİF SONUCA NEDEN OLABİLECEK FAKTÖRLER	16
TABLO 2.1.1.4.2 TÜRKİYE CUMHURİYETİ SAĞLIK BAKANLIĞI OLASI VAKA TANIMLARI	17
TABLO 2.1.1.5.1 COVID-19 SEMPTOMLARI	20
TABLO 2.1.1.7.1 HAFİF SEYİRLİ PNÖMONİLİ HASTALARDA YATARAK TEDAVİ DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ.....	25
TABLO 2.1.1.7.2 YOĞUN BAKIM İHTİYACI AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ GEREKEN HASTALAR ..	26
TABLO 2.1.1.7.3 SARS-CoV-2 PCR TESTİ POZİTİF HASTALARDA AĞIR HASTALIK KRİTERLERİ	27
TABLO 2.1.1.7.4 CDC'YE GÖRE AĞIR HASTALIK RİSK FAKTÖRÜ OLARAK SINIFLANDIRILAN KOMORBİDİTELER.....	28
TABLO 2.2.1.1 NEWS PARAMETRELERİ VE HESAPLANMASI.....	35
TABLO 2.3.1 MEWS PARAMETRELERİ VE HESAPLANMASI	36
TABLO 2.2.3.1 GLASGOW KOMA SKALASI.....	37
TABLO 2.2.3.2 REMS PARAMETRELERİ VE HESAPLANMASI	37
TABLO 2.2.3.3 REMS YORUMLANMASI.....	38
TABLO 2.2.4.1 Q-SOFA PARAMETRELERİ, HESAPLANMASI VE YORUMLANMASI.....	39
TABLO 2.2.5.1 TREWS PARAMETRELERİ VE HESAPLANMASI.....	40
TABLO 4.1.1 HASTALARIN 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM VE 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIMA TRANSFER ORANI	43
TABLO 4.1.2 HASTALARIN 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIM TRANSFERİNE GÖRE 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM DURUMU	43
TABLO 4.1.1.1 HASTALARIN 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM ORANINA GÖRE CİNSİYET DAĞILIMI	44
TABLO 4.1.1.2 HASTALARIN 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM DURUMUNA GÖRE YAŞ ORTALAMALARI	44
TABLO 4.1.2.1 HASTALARIN 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIMA YATIŞ ORANINA GÖRE CİNSİYET DAĞILIMI	44
TABLO 4.1.2.2 HASTALARIN 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIMA TRANSFER DURUMUNA GÖRE YAŞ ORTALAMALARI.....	45

TABLO 4.2.1.1 HASTALARIN FIZYOLOJİK ÖLÇÜM VE BİLİNÇ DURUMUNA GÖRE 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM DURUMU	46
TABLO 4.2.1.2 HASTALARIN OKSİJEN DESTEĞİ ALMA DURUMUNA GÖRE 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM DURUMU	46
TABLO 4.2.1.3 SATURASYON DEĞERİNİN 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜMÜ ÖNGÖRME AÇISINDAN ROC ANALİZİ	47
TABLO 4.2.1.4 SATURASYONUN 96 EŞİK DEĞERİNE GÖRE HASTALARIN 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM DURUMU	48
TABLO 4.2.1.5 SATURASYON DEĞERİNİN 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM DURUMUNU ÖNGÖRME TESTİ OLARAK ÖZELLİKLERİ.....	48
TABLO 4.2.2.1 HASTALARIN FIZYOLOJİK ÖLÇÜM VE BİLİNÇ DURUMUNA GÖRE 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIMA TRANSFER DURUMU.....	49
TABLO 4.2.2.2 HASTALARIN OKSİJEN DESTEĞİ ALMA DURUMUNA GÖRE 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIMA TRANSFER DURUMU.....	49
TABLO 4.2.2.3 SATURASYON DEĞERİNİN 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIM TRANSFERİNİ ÖNGÖRME AÇISINDAN ROC ANALİZİ	50
TABLO 4.2.2.4 SATURASYONUN 96 EŞİK DEĞERİNE GÖRE HASTALARIN 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIM TRANSFER DURUMU	51
TABLO 4.2.2.5 SATURASYON DEĞERİNİN 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIMA TRANSFER DURUMUNU ÖNGÖRME TESTİ OLARAK ÖZELLİKLERİ.....	51
TABLO 4.3.1.1 ERKEN UYARI SKORLARININ 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM DURUMUNU ÖNGÖRME AÇISINDAN ROC ANALİZİ SONUÇLARI.....	52
TABLO 4.3.1.2 ERKEN UYARI SKORLARININ 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM DURUMUNU ÖNGÖRME TESTİ OLARAK ÖZELLİKLERİ.....	53
TABLO 4.3.1.3 HASTALARIN 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM DURUMUNA GÖRE REMS, TREWS VE NEWS PUANLARI DAĞILIMI.....	54
TABLO 4.3.1.4 ERKEN UYARI SKORLARININ 30 GÜN İÇİNDE ÖLÜM DURUMUNU ÖNGÖRMEDE EĞRİ ALTINDA KALAN ALANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	55

TABLO 4.3.2.1 ERKEN UYARI SKORLARININ 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIMA TRANSFER DURUMUNU ÖNGÖRME AÇISINDAN ROC ANALİZİ SONUÇLARI	57
TABLO 4.3.2.2 ERKEN UYARI SKORLARININ 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIMA TRANSFER DURUMUNU ÖNGÖRME TESTİ OLARAK ÖZELLİKLERİ.....	57
TABLO 4.3.2.3 HASTALARIN 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIMA TRANSFER DURUMUNA GÖRE REMS, TREWS VE NEWS PUANLARI DAĞILIMI	58
TABLO 4.3.2.4 ERKEN UYARI SKORLARININ 15 GÜN İÇİNDE YOĞUN BAKIMA TRANSFER DURUMUNU ÖNGÖRMEDE EĞRİ ALTINDA KALAN ALANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	59



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler (CoV), toplumda sık görülen soğuk algınlığı nezle gibi hafif şiddetli enfeksiyon tablolarına neden olabileceği gibi, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına da neden olabilirler. İnsanlarda bulunan ve insandan insana bulaşabilen çeşitli CoV alt tipleri vardır. Bununla birlikte hayvanlarda bulunan ve nadiren hayvandan insana bulaşabilen CoV alt tipleri de mevcuttur. Ancak hayvandan insana geçiş yapan bu alt tipler insanlarda ağır hastalık tablolarına neden olabilir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, 31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları görüldüğünü bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken, daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir CoV tanımlanarak virüsün adı 2019 Novel Coronavirüs (2019-nCoV), hastalığının adı da COVID-19 olarak kabul edilmiştir. Daha sonra nCoV, SARS-CoV'e olan benzerliğinden ötürü SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. 30 Ocak 2020 tarihine gelindiğinde DSÖ, COVID-19 salgınına "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak ilan etmiştir. İlerleyen zaman içerisinde, salgının ilk başladığı ülke olan Çin dışında 113 ülkede daha COVID-19 vakalarının görülmesi üzerine, DSÖ 11 Mart 2020'de durumu küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır (2). Türkiye'de de 11 Mart 2020 tarihinde ilk COVID-19 vakası görülmesi ile hastalıkla mücadele kapsamında gerekli tedbirler pandemi kapsamında uygulamaya alınmıştır (1).

Hastanelerin dışarıya açılan ilk kapısı acil servislerdir. Acil servise başvuran hastaların organize bir şekilde yönetimi sağlık hizmetlerinin aksamaması için önemli bir kilit noktası olarak dikkat çekmiştir. Pandemi yönetiminde COVID-19 hastalarının erken tanınması, olası COVID-19 ve klinik durumu kötüleşebilecek olan vakaların erken dönemde ayırt edilebilmesi ve uygun tedavinin doğru zamanda verilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Erken uyarı skorlamaları, yatak başında basit fizyolojik parametreleri değerlendirerek özellikle sepsis durumunun erken tanınması, klinik durumu kötüye gidebilecek olan hastaların erken fark edilmesi veya yoğun bakım yatış gerekliliğinin hızlı tespit etmek amacıyla geliştirilmiş skorlamalardır (3). Skorun hesaplanacağı hastaya, ilgili klinik birime veya hesaplamayı yapacak kişiye göre farklı şekillerde düzenlenmiş NEWS, MEWS, REMS, q-SOFA, TREWS gibi çeşitli skorlamalar vardır.

Bu çalışma, yatarak takip edilen COVID-19 vakalarının retrospektif olarak erken uyarı skorları hesaplanarak, hangi skorun 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacını veya 30 gün içinde ölüm durumunu daha isabetli tahmin edeceğini belirlemek amaçlı yapılmıştır.

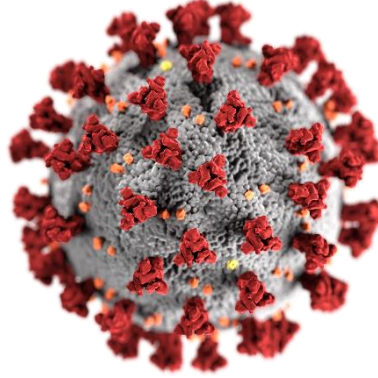


2. GENEL BİLGİLER

2.1.KORONAVİRÜSLER

CoV'ler içinde tek iplikçikli pozitif polariteli ribonükleik asid (RNA) bulunduran zarflı zoonotik virüslerdir. Virüsün etrafında yer alan çıkıntıları mikroskop altında Latince'de "Corona" olarak adlandırılan taç küresine benzer ve bu yüzden virüse "Coronavirüs" ismi verilmiştir (4) (Şekil 2.1.1.). Kedi, köpek, domuz, at, sığır, kümes hayvanları, kuş, kemiriciler, kirpi, deve gibi hayvanlar bu virüse konak olabilmekle beraber yarasalar virüsün doğal rezervuarlarıdır. Hayvanların solunum sıvılarına veya dışkılarına, insanların temas etmesi sonucu insanlara bulaşabilir ve sonrasında insandan insana bulaş göstermeye başlayabilirler. Farklı türler arasında rekombinasyon, ara konaklar ve çapraz türler arasında geçiş, nokta mutasyonların birikmesi gibi nedenlerle virüsün genom özellikleri değişebilir ve yeni tip CoV'ler meydana gelebilir. 2002 yılının sonlarına doğru, yarasalardan misk kedilerine geçiş yapmış ve kedilerden de insana geçen ve bu geçişler esnasında mutasyona uğrayan bir CoV tipi tespit edilmiştir. Tespit edilen bu virüs, insanlarda ciddi solunum yolu enfeksiyonları yapması üzerine SARS-CoV olarak isimlendirilmiştir. 2012 yılında ise tek hörgüçlü develerden insana geçiş yaptığı tespit edilen ve SARS-CoV gibi ciddi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan MERS-CoV tespit edilmiştir (5).

Şekil 2.1.1 SARS-COV-2 Virüsünün İllüstrasyonu



*Kaynak: Giaimo C. "The Spiky Blob Seen Around the World". The New York Times. (1 Nisan 2020)
Erişim tarihi: 28 Mart 2021.*

CoV'lerin insanlar üzerinde oluşturduğu klinik tablo hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarından MERS, SARS gibi daha ciddi hastalıklara da uzanmakla birlikte ilkbahar ve kış aylarında görülen hafif üst solunum yolu hastalıklarının yaklaşık % 15-30 unda etken olarak CoV'ler saptanmaktadır (1,5). Şimdiye kadar insanda hafif üst solunum yolu hastalığı yapan 4 tür CoV (İnsan Cov-229E, İnsan CoV-OC43, İnsan CoV-NL63, İnsan CoV-HKU1)

ve hayvanlarda enfeksiyona neden olan yaklaşık 30 tür CoV tespit edilmiştir. Ancak geçtiğimiz 20 yıl içerisinde ölümcül alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 gibi koronavirüs alt tipleri de tespit edilmiş olup bu virüslerin neden olduğu enfeksiyonlar tüm dünya için önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (6). SARS-CoV, 2002 yılında ortaya çıkmış, insandan insana bulaşarak dünyada 29 ülkeye yayılmış ve 8422 kişide ağır pnömoni tablosu oluşmasına neden olup 1524 kişinin ölümüyle sonuçlanmıştır (7). Dünya Sağlık Örgütü mortaliteyi % 10.9 olarak açıklamıştır (8). 2003 yılında ise SARS-CoV aniden yok olup bugüne kadar hiçbir insanda enfeksiyon odağı olarak saptanmamıştır. 2012 yılında görülmeye başlayan MERS-CoV ise insandan insana bulaş göstererek 27 ülkeye yayılmış ve 2400'den fazla kişide görülmüş olup yaklaşık % 34 mortal seyretmiştir (5). MERS-CoV günümüzde halen Cidde ve çevresinde görülmektedir (9).

2.1.1. SARS-CoV-2 ve COVID-19

2019 yılının Aralık ayı başlarında, Çin'in Hubei Eyaleti'nin Wuhan şehrinde aynı anda birçok insanda etkeni belli olmayan pnömoni vakaları görülmeye başlanmıştır (1). Bu hastalar incelendiğinde yaklaşık yarısının canlı hayvanların ve deniz ürünlerinin satıldığı bir pazar olan Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarında çalıştığı veya orda bulunduğu tespit edilmiştir. Çin'deki ulusal yetkililer, bu vakaların görülmesi üzerine 31 Aralık 2019 tarihinde insanlarda enfeksiyona neden olabilen yeni bir virüs salgını olabileceği konusunda DSÖ'ne bildirimde bulunmuşlardır. Ardından 1 Ocak 2020 tarihinde canlı hayvan pazarı kapatılmıştır. Hastalardan alınan solunum yolu örnekleri incelenip genom analizi yapıldıktan sonra hastalarda pnömoniye neden olan etkenin yeni bir "*coronavirüs*" olduğu tespit edilmiştir (5). 7 Ocak 2020'de, tespit edilen bu yeni tip koronavirüsün SARS-COV'e çok benzeyen bir betakoronavirüs olduğu açıklanmış olup virüs 2019-nCoV olarak isimlendirilmiştir. Bunun üzerine 2019-nCoV insanda enfeksiyona neden olan yedinci koronavirüs olmuştur (2).

İlk başlarda sadece Çin'de görülen ve Çin'in şehirleri arasında hızla yayılım gösteren virüs, 13 Ocak 2020'de Tayland'da tespit edilmiş olup Çin dışında seyahate bağlı olarak görülen ilk vaka olarak bildirilmiştir. Tayland'da görülen ilk vakanın 2 gün ardından Japonya, 7 gün ardından Güney Kore ve 10 gün ardından Amerika Birleşik Devletleri'nde de vakalar görülmeye başlanmış, 21 Ocak 2020 tarihinden itibaren de DSÖ günlük durum raporları açıklamaya başlamıştır. 24 Ocak 2020 tarihinde doğrulanmış olgu sayısı 846 iken bu olguların % 15 kadarının doğrudan Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile teması olduğu diğer olguların ise insandan insana bulaş yoluyla enfekte olduğu düşünülmüştür. 25 Ocak 2020 tarihinde ise Fransa'dan seyahat ile ilişkili 3 yeni vaka bildirilmiş olup Avrupa kıtasının ilk

vakaları olmuştur. 27 Ocak 2020’de Çin otoriteleri virüsün daha fazla yayılımını önlemek için Wuhan şehrini Nisan sonuna kadar kapatma kararı almışlardır. 30 Ocak 2020 tarihine kadar dünyanın çeşitli ülkelerinden de vaka bildirimleri yapılması üzerine bu tarihte DSÖ “Küresel Acil Durum” ilan etmiştir. 11 Şubat 2020 tarihine gelindiğinde DSÖ virüsün yaptığı hastalığa COVID-19 adını vermiştir (2,5). Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi ise aynı tarihte virüsün SARS-CoV’e yüksek oranda benzerliğini göz önünde bulundurarak virüse SARS-CoV-2 adını vermiştir (10). 11 Mart 2020 tarihinde ise Çin’in haricinde 113 ülkede daha COVID-19 vakaları görülmesi ve hastalığın şiddeti ve yayılımı göz önüne alınarak DSÖ tarafından “pandemi” ilan edilmiştir (1,2).

Türkiye’de COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak 2020 tarihinde başlamış olup 22 Ocak 2020 tarihinde Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısını gerçekleştirmiştir ve ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür. İlk vakanın görülmesinin ardından T.C. Sağlık Bakanlığı temel stratejisini; vaka görülme hızının düşürülmesi, salgın eğrisindeki yükselişin yavaşlatılması ve bu sayede sağlık hizmetine olabilecek yoğun talebin önüne geçilmesi olarak belirlemiştir. COVID-19’a bağlı tıbbi sonuçların (ağır hastalık, yoğun bakım ihtiyacı, ölüm, engellilik gibi) ağırlaşmasının engellenmesi de bir diğer temel strateji olarak belirlenmiştir (1).

2.1.1.1. COVID-19 EPİDEMİYOLOJİ

2019 yılı Aralık ayı sonlarına doğru Çin’in Wuhan şehrinden bildirilen etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarında etkenin yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmasının ardından 13 Ocak 2020 tarihine kadar COVID-19 vakaları sadece Çin’in şehirlerinde görülmüştür ancak bu tarihte Tayland’da ilk impote vaka bildirilmiştir. İlerleyen 10 gün içerisinde sırasıyla Japonya, Güney Kore, Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, Nepal, Avustralya, Malezya, Singapur, Vietnam ve Tayvan ilk vaka bildirimlerini yapmışlardır. Bildirilen bu vakalardan Vietnam’dan bildirilen hariç hepsinin Çin’e seyahat öyküsü olduğu ancak Vietnam’dan bildirilen vakanın seyahat öyküsü olmadığı ama Wuhan’ı ziyaret eden bir aile bireyi ile yakın teması olduğu bildirilmiştir. Bunun üzerine hastalığın insandan insana bulaşabildiği sonucuna varılmıştır (2,5).

Ocak ayı sonuna gelindiğinde DSÖ “küresel acil durum” ilan etmiş ve bu tarihte Çin’de 7736 vaka ve 170 ölüm bildirilirken Çin dışında 82 vaka bildirilmiş ve ölüm oranı % 2.2 olarak açıklanmıştır (2,11). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi 11 Şubat 2020 tarihinde 72.314 kişinin değerlendirmesini yayınlamış ve bu vakaların % 62’si solunum yolu

örnekleme ile doğrulanmış vaka, % 22'si şüpheli vaka (hastaların şikayetlerine göre şüpheli ancak yeterli test olmadığı için test yapılmamış vakalar), % 15'i klinik tanı almış vaka (test yapılmamış ancak semptomlar ve radyolojik görüntüleme ile tanı koyulmuş) ve % 1'i asemptomatik vaka (solunum yolu örnekleme pozitif ancak tipik semptom yok) olarak sınıflara ayrılmıştır. Doğrulanmış vakaların % 87'si 30-79 yaş arasında iken % 3'ü 80 yaş üstünde olup % 2'si 19 yaş altında saptanmıştır. Doğrulanmış vakalar hastaların vital, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularına göre hafif, ciddi ve kritik olmak üzere 3 sınıfa ayrılmıştır. Pnömoni görülmeyen veya hafif şiddette pnömoni görülen vakalar "hafif" olarak değerlendirilmiş ve vakaların % 81'i bu sınıfa dahil edilmiştir. Dispnesi olan, solunum sayısı 30 ve üzeri olan, oksijen saturasyon düzeyi 93 ve altında olan, parsiyel oksijen basıncının fraksiyone oksijene oranı 300'ün altında olan ve/veya 24-48 saat içinde radyolojik olarak akciğer infiltrasyonu % 50'nin üzerinde olan hastalar "ciddi" olarak sınıflandırılmış ve vakaların % 14'ü bu sınıfta değerlendirilmiştir. Solunum yetmezliği görülen, septik şok tablosunda olan ve/veya çoklu organ disfonksiyonu/yetmezliği olan hastalar "kritik" sınıfına dahil edilmiş ve vakaların % 5'i bu sınıfta yer almışlardır. Ortalama ölüm oranı, 44.672 doğrulanmış hastanın 1023'ünün vefat etmesi üzerine % 2.3 olarak tespit edilmiş olup 9 yaş altında hiç ölüm görülmemiştir. 80 yaş üzerindeki doğrulanmış vakalarda ölüm oranı % 14.8, 70-79 yaş arasındaki doğrulanmış vakalardaki ölüm oranı ise % 8 olarak tespit edilmiştir. Hafif ve ciddi olarak sınıflandırılan vakalarda hiç ölüm rapor edilmezken kritik olarak sınıflandırılan vakalarda % 49 oranında ölüm bildirilmiştir. Komorbid hastalıkların ölüm oranı üzerindeki etkisi araştırıldığında, ölümlerin % 10.5'inde kardiyovasküler hastalık, % 7.3'ünde diyabet, % 6.3'ünde kronik solunum sistemi hastalığı, % 6'sında hipertansiyon ve % 5.6'sında kanser hastalığı eşlik ettiği bildirilmiştir. 20 Şubat 2020 tarihine gelindiğinde Çin'de 74.675 doğrulanmış vaka 2.121 ölüm bildirilirken Çin dışındaki ülkelerden 1.073 doğrulanmış vaka 8 ölüm bildirilmiştir (11).

Vakaların hızla artması ve dünya çapında yayılım göstermesi üzerine 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ "pandemi" ilan etmiş ve bu sırada dünya çapında vaka sayısı 125.048'e, COVID-19 nedeni ölümlerin sayısı 4.613'e ulaşmış olup SARS-CoV-2 dünyada 117 ülkeye yayılmış durumdaydı. Mart 2020 sonlarına doğru Çin'de vakalar azalmaya başlamış, Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde vaka sayıları hızla artmaya başlamıştır ve SARS-CoV-2 dünyada 200'den fazla ülkeye yayılım göstermiştir. Mart 2020 sonunda dünya çapında 750.890 doğrulanmış vaka bildiri yapılmış ve 36.405 ölüm gerçekleşmiştir (5). Bu

vakaların % 56'sı Avrupa'da, % 21.7 si Amerika Birleşik Devletleri'nde görülmüş olup salgının yeni merkezi Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri olarak öne çıkmıştır (12).

7 Ocak 2020 tarihinde 2019-nCoV'un tespit edilmesiyle birlikte Türkiye'de ilk çalışmalar 10 Ocak 2020'de başlamış olup 22 Ocak 2020 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısını gerçekleştirmiş ve bu yeni hastalık karşısında alınacak tedbirler üzerinde çalışmalara başlamıştır (1). İlk olarak alınan tedbirlerle hastalığın komşu ülkelerdeki seyrinin gözlenmesi ve ülkeye girişinin engellenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda ilk aşamada sınır kapılarında önlemler alınmış ve uçuş kısıtlamaları uygulanmaya başlanmıştı (13). Ancak bu tedbirlerle, dünya çapında etkisini gösteren yeni bir viral hastalığın ülkeye girişi 11 Mart 2020 tarihine kadar ertelenebildi. Avrupa ülkeleri ve komşu ülke İran'da salgının hız kazandığı esnada 11 Mart 2020 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye'deki ilk koronavirüs vakasını bildirdi (1). Bu tarihten itibaren hastalığın yayılmasını engellemek ve yatarak tedaviye ihtiyaç olması durumunda sağlık hizmetinin sürdürülebilir olmasını sağlamaya yönelik tedbirler alınmaya başlandı. Sağlık Bakanlığı tarafından pandemi hastaneleri belirlendi, yoğun bakım yatak sayıları gözden geçirildi ve elektif ameliyatlar bir süreliğine askıya alındı, sağlık hizmeti veren kurumların yoğunluğunun hafifletilmesi için yeni acil durum hastanelerinin yapımına başlandı (13). İlerleyen dönemlerde T.C. Sağlık Bakanlığı; vaka görülme hızının düşürülmesi, salgın eğrisindeki yükselişin yavaşlatılması ve bu sayede sağlık hizmetine olabilecek yoğun talebin önüne geçilmesini temel strateji olarak belirledi (1).

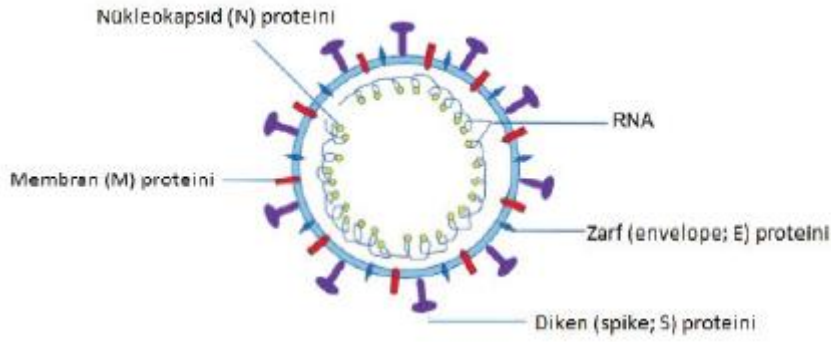
11 Mart 2020 tarihinde Türkiye'de ilk koronavirüs vakasının tespitinin ardından 27 Mart 2020 tarihine kadar T.C. Sağlık Bakanı günlük vaka sayısının kendi sosyal medya hesabı üzerinden paylaşırken, Türkiye'deki vaka sayılarında da artış gözlenmesi nedeniyle bu tarihten itibaren vakalar sağlık bakanlığı resmi web sitesi üzerinden açıklanmaya başlanmıştır. Bu web sitesi üzerinden alınan verilere göre 17 Mart 2020 tarihinde Türkiye'de COVID-19'a bağlı ilk ölüm gerçekleşirken, Mart ayı sonunda Türkiye'den toplam 13.531 vaka ve 214 ölüm bildirilmiştir. İlerleyen zamanlarda Türkiye, en çok günlük hasta sayısını 11 Nisan 2020 tarihinde 5.138 yeni tanı koyulan hasta ile bildirdi ve toplam hasta sayısı 52.167'ye ulaştı (14). Aynı tarihte dünyada 89.416 yeni vaka bildirilirken toplam vaka sayısı 1.664.837'ye ulaştı (15). 11 Nisan 2020 den sonra Türkiye'den bildirilen günlük hasta sayıları bir süre daha bu seviyede devam ettikten sonra düşüşe başladı ve 20 Mayıs 2020'de yeni tanı koyulan hasta sayısı binin altına düştü. 2 Haziran 2020 tarihine gelindiğinde 786 yeni hasta ile son iki ayın en düşük yeni hasta sayısı açıklandı. Bu tarihte Türkiye'de toplam vaka sayısı 165.555,

toplam ölen hasta sayısı ise 4.585 iken dünyada toplam 6.197.276 hasta vardı ve toplam 374.510 ölüm bildirilmişti. Daha sonra bir süre daha yeni tanı koyulan günlük hasta sayısı 1000 civarında seyrederken 8 Aralık 2020 tarihinde 33.198 yeni vaka ile pandemi süresi boyunca Türkiye en çok günlük vaka sayısını bildirdi (14,15). 26 Ekim 2020 tarihinde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan haftalık durum raporuna göre; COVID-19 kaynaklı ölüm hızını % 2.7, salgın başlangıcından itibaren 100 bin kişiye düşen hasta sayısı 436.3 olarak açıklanmıştır. Bildirilen tüm hastaların % 6.3'ü 15 yaş ve altı, % 14.2'si 15-24 yaş arasında, % 49.5'i 25-49 yaş grubunda, % 18.8'i 50-64 yaş grubunda, % 11.2'si de 65 yaş üstü olarak açıklanmıştır. En yüksek ölüm hızı % 30.81 ile 80 yaş üzeri grupta, en düşük ölüm hızı ise % 0.04 ile 15-24 yaş grubunda olarak açıklanmıştır. Hasta sayılarının % 11'inin 65 yaş üzerinde olmasına rağmen ölümlerin de % 73'ü bu yaş grubunda gözlenmiştir (16). Hastaneye yatış açısından değerlendirildiğinde; 25 Ekim 2020 tarihine kadar COVID-19 hastalarının % 47.5'i hastaneye yatırılmış, yatırılan bu hastaların % 9.1'i entübe edilerek takip edilmiş, % 94.6'sı yatarak tedavi edildikten sonra taburcu edilmiştir (16). Salgının başlanmasının üzerinden yaklaşık bir sene geçtikten sonra, 1 Ocak 2021 tarihine kadar dünyada toplam 80 milyondan fazla kişi SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş 1.817.242 kişi de bu hastalıktan dolayı ölmüştür (15). Türkiye'de ise toplam 2.220.855 kişi hastalıktan etkilenmiş olup, 21.093 ölüm gerçekleşmiştir (14).

2.1.1.2. COVID-19 PATOFİZYOLOJİ

SARS-CoV-2, oldukça büyük bir yapıda pozitif polariteli tek zincirli RNA genomu içeren helikal yapıya kapsidi olan bir virüstür. Virüsün yüzeyinde çıkıntıları oluşturan spike proteini (S protein), membranı ve zarfı vardır. Zarfı oluşturan dört yapısal proteini vardır ve bu proteinlerin RNA'yı korumak, hedef hücre içine girmek gibi çeşitli görevleri vardır (Şekil 2.1.1.2.1). Hedef hücre membranına bağlanmaktan sorumlu olan S proteini virüs yüzeyindeki çıkıntıları oluştururken M proteini virüse şeklini verir. Virüs toparlanmasından ve salınmasından E proteini sorumlu olup, virion paketlenmesinde ve hücre içi savunma sistemlerine karşı virüsün hayatta kalmasında N proteini görev alır. Bu mekanizmalar sayesinde virüsün hücre içine girmesini sağlayacak farklı yollar vardır (17,18).

Şekil 2.1.1.2.1 Koronavirüsün Şematik Yapısı



Kaynak: Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. Viruses. 2019 Haziran 14;11. Erişim Tarihi: 28 Mart 2021

İnsan vücudunda akciğerlerde, kalpte, bağırsaklarda, böbreklerde, endotel hücrelerinde Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) reseptörleri bulunur. SARS-CoV-2'nin insan hücresine giriş mekanizmalarından birisi de bu reseptörler aracılığı ile olur. Virüs yüzeyinde bulunan S proteini aracılığı ile ACE-2 reseptörlerine bağlanarak plazma membranı ile birleştikten sonra RNA genomunu serbestleştirerek konak hücre ribozomlarında viral proteinlerin sentezlenmesini uyarır. Virüs hücre içerisine girerken ACE-2 reseptörü de hücre içine girer ve parçalanır. Bu durum da Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sisteminin (RAS) uyarılması ve anjiyotensin-2 artışı ile sonuçlanır. Endotel hücrenin enfeksiyonu, apoptoz ve RAS dengesindeki bozulma; iskemi, ödem, hiperkoagülabilite vb. birçok bozuklukla sonuçlanabilir ve COVID-19 hastalarında görülen hipertansif kriz, inme gibi durumlar bununla ilişkili olabilir (17).

SARS-CoV-2'nin hücre içine giriş mekanizmalarından birisinin de antikor bağımlı güçlendirme (Antibody Dependent Enhancement-ADE) mekanizması ile olabileceği düşünülmektedir. Dengue virüsü, ebola virüsü, insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ve SARS-CoV gibi birçok virüs enfeksiyonunda ADE mekanizması ile hücre içine giriş olduğu bilinmektedir. S proteine karşı geliştirilmiş Anti-S antikorlarının varlığında, SARS-CoV-2, üzerinde Fc-gama-2 (CD32) reseptörü bulunan hücrelere antikor-virüs kompleksi oluşturarak girebilir. Monosit ve makrofaj hücrelerine ADE ile giren SARS-CoV-2'nin bu yolla kemokin ve sitokin salınımını uyarabileceği, hücre ölümüne neden olabileceği ve sitopatik etki oluşturabileceği yönünde görüşler vardır. Ancak, virüsün bu şekilde hücre içine girebilmesine rağmen, hücre içerisinde çoğalıp tekrardan hücre dışına salındığına dair yeterli bilgi yoktur. Yeterli kanıt olmasa da çoğu COVID-19 hastasında görülen lenfopeni durumunun ADE mekanizması ile ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir (17,19).

Virüsün hücre içerisini girmesini takiben viral ve hücrel zarların birleşmesi gerçekleşir. Daha sonrasında viriyonun RNA'sından RNA polimeraz vasıtası ile transkripsiyon ve transkripsiyon başlar. Bu mekanizma ile SARS-CoV-2 için yapısal (S protein, M protein, E protein, N protein gibi) ve yapısal olmayan proteinler sentezlenir ve hücre içerisinde bir araya getirilir. Hücre içerisinde viriyonlar oluştuktan sonra veziküller halinde hücre zarına doğru taşınır ve ekzositoz ile hücreden dışarıya salınır (18).

Virüs hücre içerisine girip replike olurken bu esnada konakçının immün yanıtları oluşmaya başlar. Çeşitli mekanizmalar ile ortaya çıkan immün yanıtlar ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu neticesinde klinik tablo oluşmaya başlar. COVID-19'un neden olduğu bütün klinik sonuçların sebebi tam olarak aydınlatılamamış olsa da sitokin fırtınası, virüsün bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmaları gibi bazı konularda görüşler vardır ve bu görüşler tedaviyi şekillendirme aşamasında yol gösterici olmaktadır (18).

COVID-19'a bağlı ölüme neden olabilecek bir diğer klinik tablo da Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu 'dur (Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS). SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalardan bazılarında hiç semptom görülmeyeceği gibi bazı hastalarda da virüsün alt solunum yollarına erişmesini takiben bir dizi olayın tetiklenmesi ile ARDS tablosu görülebilir (19). Virüsün hücre içerisine girmesi ile ACE-2 reseptörünün de hücre içerisine girip parçalanması sonucu RAS aktivasyonu nedeni ile pulmoner damar geçirgenliğini artır ve akciğer ödeme nedeni olur. Bu durum ARDS'ye neden olan mekanizmalardan birisi olabilir. Bir diğer mekanizma ise aşırı aktive olmuş T hücreleri üzerinden ARDS gelişimi olabilir. ADE mekanizması ile hücre içine giren SARS-CoV-2 ise birçok hücre tipini uyararak Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (Systemic İnflammatory Response Syndrome: SIRS) oluşmasına ve çoklu organ hasarına neden olabilir. Özetle; immün disfonksiyon, SIRS, RAS aktivasyonunun birlikte etkisi ile sitokin fırtınası ve çoklu organ yetmezlikleri görülebilir (20).

Birçok COVID-19 hastasında hiperkoagülabilitate tespit edilmiş olup bu durumun mortalite ile ilişkili olduğu ve COVID-19 patogenezinde önemli bir rolü olduğu görülmüştür (21). Hiperkoagülasyon durumunda, serebrovasküler hastalıklar, pulmoner tromboemboli, gebelik kaybı, arteriyel ve venöz trombozlar, osteonekroz gibi ciddi sorunlar ortaya çıkabilir (19). Hiperkoagülabilitateye neden olduğu düşünülen birden fazla mekanizma vardır. Endotel hasarına bağlı koagülasyon kaskadının aktive olmasının bu mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (22). ACE-2 reseptörünün hücre içine girip parçalanması sonucu artan Anjiyotensin-2'nin tromboza yatkınlık oluşturması ise bir diğer mekanizma olarak

düşünülmektedir (23). Hepatit C virüsü, HIV, Epstein-Barr virüs, Adenovirüs, Parvovirüs-B, Sitomegalovirüs, Varisella-Zoster Virüs, gibi virüslerin enfeksiyonları sonrasında antifosfolipid antikor oluşabileceği daha önceki çalışmalarda gözlemlenmiştir. Altta yatan hipertansiyon, diyabet gibi ek hastalıkları bulunan multipl serebral infarkt geçirmiş bir grup COVID-19 hastasında yapılan araştırmada antifosfolipid sendromu ile uyumlu olan antikorlar saptanmıştır. Bu doğrultuda, COVID-19 hastalarında antifosfolipid antikor oluşumu hiperkoagülabiliteye neden olan bir diğer önemli araştırma konusu olarak göze çarpmaktadır (24). ARDS'nin neden olduğu hipoksi sonucu, hipoksiyle indüklenen transkripsiyon faktörünün (Hypoxi-Inducible Transcription Factor: HIF) fazla salınması sonucu kan viskozite artışı bir diğer artmış koagülabilitate nedeni olarak düşünülmektedir (21). Pulmoner inflamasyona bağlı Thrombopoietin artması sonucu trombositoz olması ve sitokin fırtınası nedeniyle koagülasyon kaskadının aktive olması da COVID-19 hastalarında hiperkoagülabilitate nedenleri olarak sıralanabilir (19,21).

2.1.1.3. COVID-19 BULAŞ YOLLARI

Çin'de ortaya çıktıktan sonra bütün dünyayı etkisi altına alan COVID-19 hastalığının bulaş yollarının bilinmesi, hastalığın önlenmesi ve hastalıktan etkilenen kişi sayısının asgari düzeyde tutulması için büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle virüsün bulaş yolları araştırılmaya başlanmış ve dünyada farklı ülkelerde farklı uygulamalar gündeme gelmiştir. Hastalığın başlıca hava yolu ile bulaştığı düşünülmektedir ancak temas yoluyla, fekal-oral yolla, kan yoluyla, vertikal yolla bulaşma konusunda da görüşler mevcuttur (25).

COVID-19'un bulaş yolları tam olarak bilinmemekle birlikte SARS-CoV'un temas ve damlacık yoluyla bulaştığı göz önüne alındığında SARS-CoV-2'nin de bu yollarla bulaştığı düşünülmektedir. Hasta veya enfekte olan bir kişiden saçılan ve virüsü taşıyan damlacıkların, 1-2 metreden daha yakın mesafede bulunan sağlam bireyin ağız, burun veya göz mukozasına ulaşması sonucunda damlacık yolu ile bulaş gerçekleşir. Öksürme, hapşırma veya konuşma esnasında ortama virüs taşıyan damlacıkların dağılması sonucu da bulaş söz konusudur (25).

Laboratuvar koşullarında aerosolizasyon sonrasında virüsün saatlerce havada bulunması göz önünde bulundurulduğunda aerosol yoluyla bulaş da söz konusu olabilir (26). Solunum damlacıkları büyüktür ve havada uzun süre asılı kalamazlar ve kısa mesafede dağılırlar ancak çok ince ve ufak katı parçacıkların havadaki gazlar içerisinde asılı kalması sonucunda oluşan karışıma aerosol denir ve bu karışım havada asılı kalabilir (25). Bu aerosollar normal nefes alma ve konuşma sırasında bile oluşup ortamda kalıcı olabilirler (27).

Hava yoluyla bulaşma ile aerosol ile bulaşma karşılaştırıldığında bu iki mekanizmaya karşı alınacak tedbirler değişiklik göstermektedir ve bu nedenle aerosol ve damlacık ayırımı yapılması büyük önem arz etmektedir (27,28). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 5 µm (mikrometre) sınır değer olarak kabul edilmekte olup bu değerden daha küçük olan partiküller aerosol, daha büyük olan partiküller damlacık olarak kabul edilmektedir ancak çapı 10 µm'den daha büyük olan parçacıkların bile uzun süre havada asılı kalabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca solunum yollarından dışarı çıkan damlacık ortam koşullarına ve solunum dinamiklerine göre boyut değiştirip aerosol formuna dönebilir ve hava kaynaklı bir parçacık haline dönüşebilir. Bu nedenle damlacık ve aerosol birbiri içerisine geçmiş kavramlar olup birbirlerinden tam olarak ayrışması mümkün değildir ve bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (25).

Büyük damlacıkların maksimum 1 metre mesafeye kadar yatay yayılım gösterdiği düşünülmektedir ancak son yıllarda yapılan çalışmalara göre bu mesafenin ortam koşullarına göre 8 metreye kadar çıkabildiği gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, damlacık yoluyla bulaşma riskini en aza indirmek için, kişiler arasında 1,5 veya 2 metre arasında bir kişisel mesafe olmasını koruyucu olarak öngörmüştür ancak son yıllarda yapılan bu çalışmalara göre bu mesafe ancak herkesin yüz maskesi takması durumunda bir koruma yöntemi olarak kabul edilebilir (29,30).

Sıcaklık ve nem gibi dış ortam koşulları da damlacık yoluyla bulaş üzerinde etkili olabilecek etkenlerdir. SARS-CoV'un 22-25 °C sıcaklıkta ve % 40-50 bağıl nem durumunda pürüzsüz yüzeylerde 5 gün boyunca yaşayabildiği gösterilmiştir. Ortamdaki nem miktarı arttığı zaman damlacığın buharlaşması artar ve damlacık çekirdeği oluşmadan hızlı bir şekilde yere çöker. Bunun sonucunda virüsün yatay yolla bulaş ve canlılığı azalır. Ortamdaki nem miktarı azaldığı zaman ise solunum yolu epitelinin hasarı ve siliyer aktivitenin azalması sonucu konağın enfeksiyona duyarlı hale gelmesinin yanı sıra solunum sırasından oluşan aerosollar hızlı bir şekilde damlacık çekirdeğini oluştururlar ve havada daha uzun süre kalarak virüsün bulaşma olasılığını artırır (25).

Konuşma, hapşırma veya öksürme yoluyla oluşan damlacıklar havadan daha ağır olması durumunda yere düşerler ve ortamda bulunan cisimlere yapışırlar. Bu kontamine olan yüzeylere ellerin teması sonrasında ellerin ağız, burun veya göze götürülmesi sonucunda da temas yoluyla bulaş söz konusudur (25). Virüslerin yapıştığı yüzeyde canlı kalma süresi ortamın sıcaklık ve nem oranına göre değişmekle birlikte yapılan bir çalışmada SARS-CoV-

2'nin mukavvada 24 saat, bakırda 4 saat, plastikte 72 saat ve çelik yüzeylerde 72 saat var olduğu gösterilmiştir (31). Bu sonuçlar karşısında kağıt belgelerin, kağıt paraların ve posta ambalajlarının virüsle kontamine olması durumunda bulaş gerçekleşip gerçekleşmeyeceği sorusu akla gelmiştir. Bu konuyla ilgili olarak yapılan bir çalışmada deneysel ortamda bir kağıt yüksek konsantrasyonda virüsle kontamine edildikten sonra kuruması beklenmiş. Beş dakika sonra virüsün enfektivitesini kaybettiği gözlemlenmiştir ve kontamine kağıtlarla temas yoluyla bulaş olması ihtimalinin düşük olduğu kanısına varılmıştır (32). Bir diğer temas yoluyla bulaş konusu da insanların sürekli olarak temas ettiği cep telefonları ile bulaş olup olmayacağıdır. Yapılan bir çalışmada cep telefonlarının % 10'unda viral kontaminasyon olduğu gösterilmiştir (33). Ancak koronavirüsler zarflı virüsler olduklarından dış ortama ve dezenfektanlara duyarlıdırlar (18). Sık el ve yüzey hijyeni sağlanarak cep telefonuna temas yoluyla bulaş engellenebilir. Ancak sağlık çalışanlarının cep telefonu ile temas sıklığı 15 dakikada bir ile 2 saatte bir arasında olmak üzere değişiklik göstermektedir. Uzamış çalışma süreleri, sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu ekipman ve eldiven ile cep telefonuna temas etmesi durumunu ortaya çıkarmaktadır. Bu durum sonucunda, virüs uygun antiseptikler ile el yıkanması veya dezenfektan kullanımı ile yok edilebilse bile kişilerin kontamine cep telefonuna dokunması nedeniyle tekrardan kontaminasyon söz konusudur. Bundan dolayı, SARS-CoV-2'nin hastaneler ve toplu ortamlarda yayılmasında cep telefonunun önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir (25).

COVID-19 hastalarının dışkılarına yapılan polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction: PCR) testinde SARS-CoV-2 RNA'sı pozitifliği saptanmış olup bazı olguların dışkı kültüründe canlı virüs gösterilmesiyle fekal-oral yolla bulaş olup olmayacağı gündeme gelmiştir. DSÖ, COVID-19 semptomlarının başlangıcından 5 gün sonra % 30 hastanın dışkısında SARS-CoV-2 RNA'sı saptandığını bildirmiştir (25). Dışkıda virüs atılımının ne kadar sürdüğü bilinmemekle birlikte dışkıda virüs saptanan hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, solunum yolunda virüs saptanması ortalama 16,7 gün devam ederken dışkıda virüs saptanması ortalama 27,9 gün devam ettiği saptanmıştır (34). Bununla birlikte, solunum yolu semptomları olmayan ancak bulantı, kusma, diyare gibi sadece gastrointestinal sistem yakınmaları olan olgu raporları da mevcuttur (35,36). Solunum sisteminden sonra en çok ACE-2 reseptörünün gastrointestinal sistemde bulunmasının bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (25). Buna yönelik yapılan bir çalışmada dışkı örneklerinde viral RNA saptanan hastaların gastrointestinal epitel hücreleri incelenmiş ve viral ACE-2 reseptörü ile viral nükleokapsidin pozitif boyandığı gösterilmiştir. Bu bulgu doğrultusunda SARS-CoV-

2'nin gastrointestinal epitel hücrelerini enfekte ettiği ispatlanmıştır (37). Ancak fekal-oral yolla bulaşı ispatlamak için dışkıda enfeksiyona neden olabilecek dozda SARS-CoV-2 var olup olmadığı ve virüsün dışkıda hayatta kalabilme süresini anlamamızı sağlayacak ek araştırmalara ihtiyaç vardır (25).

Virüsün bulaş yolları ile ilgili bir diğer merak edilen konu ise kan yolu ile bulaşın olup olmadığıdır. Çin'de yapılan bir çalışmada yaklaşık 7000 kan bağışçısının kan örneği SARS-CoV-2 için PCR ile incelenmiş ve sadece dördünde pozitiflik saptanmıştır. Bu dört kan donörünün de kan bağışı esnasında asemptomatik olduğu tespit edilmiştir (38). Güney Kore'de yapılan bir diğer araştırmada ise kan bağışı sonrası SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan donörlerden alınan kan ürünleri dokuz hastaya verilmiş ve bu dokuz hastanın takibinde herhangi bir COVID-19 belirtisine rastlanmamıştır (39). Yapılan bu iki çalışmada kan yoluyla bulaş gösterilmemiştir ancak kan yolu ile bulaşın var olup olmadığını göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Gebelerde giderek artan COVID-19 olguları bildirilmesi üzerine, virüsün vertikal yolla bulaşı bir diğer araştırma konusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılan bazı hayvan çalışmalarında SARS-CoV-2 haricindeki koronavirüslerin anneden bebeğe vertikal yolla bulaşı olduğu gösterilmiştir. Bu durum SARS-CoV-2 için de plasental yolla bulaş olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Bu konu ile ilgili yapılan kısıtlı sayıda araştırmaların sonuçlarına bakıldığında anneden bebeğe geçişin mümkün olabileceği düşünülmektedir ancak çalışmaların detayına bakıldığında alınan test örneklerinin kontamine olup olmadığı veya izolasyon kurallarına tam uyum olup olmadığı konusunda şüpheler mevcut olmasından dolayı vertikal geçiş konusunda yeterli kanıt yoktur (25).

Sonuç olarak, COVID-19 salgınında bulaş yollarının tam olarak aydınlatılması hastalığın yayılımını kontrol altına almak için büyük öneme sahiptir ancak çok yeni bir salgın olması dolayısıyla bulaş yollarının tam olarak tespit edilememesi beklenen bir durumdur. Eldeki veriler doğrultusunda en temel bulaş yolunun hava yolu ile bulaş olduğu tespit edilmiş olup hastalığın yayılımını kontrol noktasında hava yolu bulaşının önüne geçilmesi en önemli noktalardan biri haline gelmiştir (25). Hava yolu ile bulaşı önlemek için, kişiler arasında en az 1 metre mesafe olması ve tek kullanımlık yüz maskesi kullanımı önerilmektedir. Temas yolu ile bulaşı önlemek için ise dezenfektan veya uygun antiseptik ile el hijyeni ve yüzey temizliği önerilmektedir (40).

2.1.1.4. COVID-19 TANI YÖNTEMLERİ, TANI ve AYIRICI TANI

Her geçen gün insanlığı tehdit eden yeni enfeksiyonların tanımlanması, yeni tanısal testlerin bulunmasını önemli bir ihtiyaç haline getirmiştir. Bu süreçte en dikkat çekici gelişmelerden birisi de günümüze kadar olan bilimsel bilgi birikimi ile gen dizileme teknolojisinin gelişmesi olmuştur. Mikroorganizmaların genomik yapılarının tespitinin mümkün olması, bu teknolojinin tanısal laboratuvar testleri arasında ön plana çıkmasına neden olmaktadır. 2019 yılının sonlarına doğru ortaya çıkan ve 2020 yılının başlarında pandemi ilan edilmesine neden olan COVID-19 hastalığının tanı yöntemleri de pandemi ile mücadele konusunda büyük önem arz etmektedir. Bu kapsamda SARS-CoV-2 virüsünün de gen tespitinin yapılması ve diğer koronavirüslerden daha farklı olduğunun saptanması ile COVID-19 hastalığında gen dizileme teknolojisine dayanan PCR testini en önemli tanısal test konumuna getirmiştir. Pandemi sürecinin en başından itibaren COVID-19 tanısında yaygın olarak kullanılmakta olan laboratuvar yöntemi gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-time PCR) yöntemidir. Bu yöntem, fluorofor boyalarla işaretli problemlerin nükleik asit amplifikasyonu sırasında oluşan özgül gen bölgesine bağlanması sonucunda oluşan floresan ışımının ölçülerek kalitatif veya kantitatif sonuç vermesine dayanır. ‘SARS-CoV-2 gerçek zamanlı PCR yöntemi, şüpheli COVID-19 olgularının doğrulanmasında, hastaların karantinadan çıkarılması kararının verilmesinde, COVID-19 hastalarıyla yakın temasta olan bireylerin taranmasında ve nedeni bilinmeyen solunum yetmezliği sendromu olan olguların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (41).

SARS-CoV-2 PCR testi için örnekler üst ve alt solunum yollarından alınabilir. Ayaktan başvuran hastalarda, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü veya yıkama örnekleri alınabilir. Sağlık personeli uygun kişisel koruyucu ekipmanı giydikten sonra, bu test için hazırlanmış olan kitin içerisindeki pamuklu çubuğu önce posterior farinkse sürterek orofaringeal sürüntüyü alır. Sonrasında aynı çubuğu kullanarak, taşıma besisi yerine ekim yapmadan önce her iki burun deliğinden de sürüntü örneklerini alıp taşıma besiyerine ekmesi ile numune alımı gerçekleşmiş olur. Daha ağır solunum yolu hastalığı olan hastalarda balgam örneği, endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj örneği de alınarak taşıma besisi yerine ekim yapılabilir (42). Uygun numune alımı ve uygun transportu takiben pozitif sonuç veren SARS-CoV-2 PCR testi genellikle COVID-19 tanısını doğrular ve ek bir tetkike gerek yoktur. Ancak COVID-19 semptomlarının başlamasından haftalar sonra bile üst solunum yollarında SARS-CoV-2 RNA’sı tespit edilemeyebilir ve bu da testin yanlış negatif sonuç vermesine neden olabilir (43). Yanlış pozitif sonuç vermesi ise çok nadirdir ancak bazı olgularda

bildirilmiştir (44). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın açıklamalarına göre yanlış negatif sonuca neden olabilecek durumlar Tablo 2.1.1.4.1'de belirtilmiştir. COVID-19 şüphesi yüksek olan bir hastadan negatif sonuç elde edildiğinde, özellikle sadece üst solunum yolu örnekleri toplanmış ise, mümkünse alt solunum yolu örneklerini de içeren ek örneklerin alınması önerilmektedir. Tekrar testi için en uygun zaman net olarak bilinmemekle beraber 24-48 saat sonra ikinci örneğin gönderilmesi önerilmektedir (1).

Tablo 2.1.1.4.1 Enfekte Bireyde Negatif Sonuca Neden Olabilecek Faktörler

Yanlış Negatif Sonuca Neden Olabilecek Faktörler
Hasta materyalinin çok az olduğu kalitesiz örnek
Örneğin enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde alınması
Örneğin uygun bir şekilde işlenmemesi ve gönderilmemesi
PCR inhibisyonu veya virüs mutasyonu gibi testin doğasında bulunan teknik nedenler
SARS-CoV-2 virüsünün semptomatik ve asemptomatik vakalarda dalgalı saçılım göstermesi

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS-CoV-2 tanısında kullanılması gündeme gelen bir diğer yöntem ise immünolojik yöntemlerle antijen ve antikor tespitidir. Genelde kart testi olarak bilinen hızlı antijen testlerinin yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermesi durumunda hasta başı test olarak kullanılabilme potansiyelleri mevcuttur. Ancak bu testler ile ilgili en önemli sorun duyarlılığın yeteri kadar yüksek olmamasıdır. Bu nedenle antijen saptama testleri, özellikle düşük virüs yükü olan COVID-19 hastalarını saptamakta yetersiz olacağından tanısal test olarak rutin kullanımı önerilmemektedir (41).

Hastaların SARS-CoV-2 virüsüne karşı oluşturduğu antikorların serolojik olarak değerlendirildiği antikor testlerinin dezavantajı ise hastalığı geçirenlerde genellikle belirli bir süre sonra antikor cevabının oluşmasıdır. SARS-CoV-2'ye karşı gösterilen ilk antikor yanıtı bulaştıktan yaklaşık 6-7 gün sonra görülmekle birlikte hastaların çoğunda antikor pozitifliği semptomların başlamasından yaklaşık 10 gün sonra tespit edilebilmektedir. Bu nedenle antikor testlerinin, hastalığın erken döneminde tanı amacıyla kullanılması önerilmemektedir (1). Bu testler, SARS-CoV-2 ile karşılaşmış olma durumunu belirlemek için veya salgının hızını analiz etmek amacıyla kullanılabilirler (41). Ayrıca bazı özel kritik gruplarda seroprevalans verisi elde etmek amacıyla da uygulanabilir (1). Aşı çalışmalarında, aşılama sonrası antikor gelişiminin takip edilmesi için antikor testlerinin kullanılması da bir diğer

kullanım alanı olarak düşünülebilir (41). Tespit edilen bu antikorların bağışıklık sağlayıp sağlamadığı veya ne kadar süre bağışıklık sağladığı ise kesin olarak bilinmemektedir (1).

Türkiye’de, T.C. Sağlık Bakanlığı’nın yayınladığı kılavuzlarda kimlerin COVID-19 açısından test edilmesi gerektiği ve kimlerin olası veya kesin vaka olarak tanımlanması gerektiği belirtilmiştir. Bu kılavuzlara göre dört farklı olası vaka tanımlaması yapılmıştır ve bu tanımlar Tablo 2.1.1.4.2’de belirtilmiştir. Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular ise kesin vaka olarak tanımlanmıştır (1).

Tablo 2.1.1.4.2 Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Olası Vaka Tanımları

Olası Vaka Tanımı 1
Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE
Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması VE
Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü
Olası Vaka Tanımı 2
Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri VE
Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden
Olası vaka tanımı 3
Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı), VE
Hastanede yatış gerekliliği varlığı* VE
Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
Olası vaka tanımı 4
Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.

**son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği*

COVID-19'un görece olarak daha hafif bulgularının, diğer virüslerin neden olduğu üst solunum yolu hastalıklarından ayırt edilmesi gerekir. Ancak COVID-19'u diğer viral solunum yolu hastalıklarından net bir şekilde ayırt edilmesini sağlayan karakteristik bir bulgusu yoktur ve COVID-19 pnömonisi; influenza, adenovirüs, respiratuvar sinsityal virüs gibi diğer viral pnömonilerle ve mikoplazma pnömonisiyle karışabilir. COVID-19'un diğer solunum sistemi hastalıklarıyla aynı anda görülebileceği de unutulmamalıdır. Ayrıca; vaskülit, dermatomyozit ve organize pnömoni gibi non-infeksiyöz hastalıklar da COVID-19'dan ayırt edilmesi gereken hastalıklardır (45).

2.1.1.5. COVID-19 KLİNİK BULGULAR

Koronavirüsler insanda grip, nezle gibi üst solunum yolu enfeksiyonları yapmasının yanı sıra pnömoni, ARDS, çoklu organ yetmezliğine kadar gidebilen ağır enfeksiyon tablolarına da neden olabilen bir virüs ailesidir. SARS-CoV-2'nin neden olduğu enfeksiyon tablosu zamanla daha iyi tanınmaya başlanmış olsa da tamamen asemptomatik vakaların yanı sıra ARDS tablosundan çoklu organ yetmezliklerine kadar ciddi klinik tabloların görülebildiği geniş bir klinik yelpazesi bulunmaktadır (1).

Çoğu viral hastalıkta olduğu gibi COVID-19 enfeksiyonunda da bulaş sonrası inkübasyon süresi mevcuttur. Doğrulanmış semptomatik COVID-19'u olan 1.099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, medyan inkübasyon süresi ortalama dört gün olarak bulunmuş (46). Çin'de yapılan bir başka çalışmada, 181 doğrulanmış vakada, bireylerin yüzde 2,5'inde 2,2 gün içinde ve yüzde 97,5'inde 11,5 gün içinde semptomların gelişeceği tahmin edilmiş ve bu çalışmada medyan inkübasyon süresi 5,1 gün olarak öngörülmüştür (47). Bununla birlikte, bireylerin etkene ne zaman maruz kaldığını değerlendirme yöntemi ve tahmin için kullanılan hesaplamalara göre inkübasyon süresinin belirlenmesi kesin olmayabilir ve farklılık gösterebilir (48). Başka bir çalışma, Wuhan'a seyahat etmiş ve ayrıldıktan sonra COVID-19 teşhisi konmuş 1.084 hastadan alınan verileri kullanarak kuluçka süresini tahmin etmiştir. Bu çalışma, 7,8 günlük daha uzun bir medyan inkübasyon süresi olduğunu ve bireylerin yüzde 5 ila 10'unun maruziyetten 14 gün veya daha uzun süre sonra semptom geliştirdiğini tahmin etmektedir (48). Güncel verilere göre bulaştan sonraki 2 ila 14 gün içerisinde, ortalama 5 gün içerisinde klinik bulguların ortaya çıktığı düşünülmektedir (45).

SARS-CoV-2 ile enfekte olan bireylerin klinik tablolarına bakıldığında hiç semptom görülmeyen COVID-19 vakaları olduğu gibi ateş, öksürük nefes darlığı gibi şikayetleri olan hastalar da karşımıza çıkmaktadır (1). Asemptomatik veya presemptomatik hastaların

belirlenmesi, hastalığın yayılımını engellemek açısından büyük önem arz etmektedir (45). Japonya'da Diamond Princess adlı yolcu gemisinde yapılan bir çalışmada, gemide bulunan 3.600 kişi taranmış ve bu kişilerin yaklaşık % 17'sinin tarama anında pozitif olduğu, pozitif saptanan 634 COVID-19 vakasının % 51.7'sinin ise tanı anında asemptomatik olduğu saptanmıştır. İnkübasyon süresinin 5.5 ila 9.5 gün arasında değiştiği göz önüne alınarak yapılan düzeltilmiş hesaplama göre, yazarlar gerçek asemptomatik hasta oranını % 17.9 olarak bulmuşlar (49). Bakımevinde görülen bir COVID-19 salgını üzerine yapılan bir çalışmada ise tarama testi pozitif olan 48 vakanın 27'si (% 56) tanı anında asemptomatik iken devam eden yedi gün içerisinde bu 27 kişinin 24'ünde semptomlar görülmeye başlandığı belirtilmiştir (50). Bununla birlikte, asemptomatik enfeksiyonların oranı konusunda net bir bulgu yoktur ve çalışmalar arasında geniş aralıklar bildirilmiştir. Ayrıca, "asemptomatik" tanımının, hangi semptomların hangi süre zarfında değerlendirildiğine bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık göstermesi bu oranın net olarak tespit edilmesini zorlaştırmaktadır.

Semptom gösteren COVID-19 hastalarının şikayetlerine bakıldığında en sık, ateş, öksürük ve nefes darlığı şikayetleri dikkati çekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) 370.000 den fazla doğrulanmış COVID-19 vakası üzerinden açıkladığı rapora göre hastaların yaklaşık % 50'sinde öksürük, % 43'ünde ateş, % 36'sında miyalji gibi şikayetlerin olduğu bildirilmiştir. Bu raporun detayları Tablo 2.1.1.5.1'de belirtilmiştir (51). Ancak bu konu ile yapılan çokça araştırmada farklı oranlar bulunmasına rağmen genel olarak en sık ateş, öksürük, miyalji, nefes darlığı gibi semptomların COVID-19'da ön planda olduğu düşünülmektedir (45).

Tablo 2.1.1.5.1 COVID-19 Semptomları

Semptom	Yüzde
Öksürük	50.3
Ateş (öznel veya 38°C'nin üstü)	43.1
Miyalji	36.1
Baş ağrısı	34.0
Nefes darlığı	28.5
Boğaz ağrısı	20.0
İshal	19.3
Bulantı veya kusma	11.5
Tat ve koku kaybı	8.3
Karın ağrısı	7.6
Burun akıntısı	6.1

Hastalarda ateş ve öksürük varlığının hastalığın kliniğinin hafif veya şiddetli seyretmesini ayırt etmediğini, ancak nefes darlığı varlığının şiddetli hastalık belirtisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Toplam 1.590 doğrulanmış COVID-19 hastasıyla yapılan çalışmada nefes darlığı, kritik hastalık ve mortalite ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada, tedavi süresi boyunca hiç ateşi olmayan veya hafif seyirli ateşi olan bazı ağır hastaların da olduğu gözlemlenmiştir (52). Ayrıca nefes darlığını takiben ARDS gelişimi, mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşması, çoklu organ yetmezlikleri ve sepsis gelişimi de COVID-19'a bağlı başlıca mortalite sebebinin oluşturmaktadır (19).

Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, tat ve koku kaybı gibi üst solunum yollarını ilgilendiren şikayetler, COVID-19 hastalarında yaygın görülen semptomlardır. COVID-19 tanısı alan 2.013 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların 1.754'ünde (% 87.1) koku kaybı, 1.136'sında (% 56.4) tat işlev bozukluğu bildirilmesine rağmen objektif koku testi yapılan hastaların üçte ikisinde normal olmayan sonuçlar elde edilmiştir (53). Bu veriler doğrultusunda tat ve koku kaybı gibi semptomların COVID-19'un belirgin semptomları olmasına rağmen tanıda spesifik olup olmadıkları henüz netlik kazanmamıştır (45).

Miyalji, eklem ağrısı, baş ağrısı ve halsizlik, hastaların % 15-40'ında görülen semptomlardır (51). Bir çalışmada, hastanede izlenen COVID-19 hastalarında % 11-34 oranında gerilim tipi baş ağrısı görülmüştür ve bu ağrının analjeziklere zayıf yanıt verdiği ve progresif artış gösterdiği tespit edilmiştir. Periferik trigeminal sinir uçlarının SARS-CoV-2

tarafından doğrudan ve/veya vaskülopati ve/veya dolaşımında artan anti-inflamatuar sitokinler yoluyla aktivasyonu sonucunda bu semptomun oluştuğu ileri sürülmüştür (54).

Karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar da COVID-19 hastalarında tespit edilmiştir (51). DSÖ, COVID-19 semptomlarının başlangıcından 5 gün sonra % 30 hastanın dışkıında SARS-CoV-2 RNA'sı saptandığını bildirmiştir (25). COVID-19 hastalarında gastrointestinal semptomların araştırıldığı bazı çalışmalarda, solunum yolu semptomlarına ek olarak gastrointestinal şikayetlerin de eşlik ettiği hatta solunum yolu semptomları olmadan sadece bulantı, kusma, diyare gibi şikayetleri olan olgu raporları da mevcuttur (35,36).

COVID-19 hastalarında kardiyovasküler hastalıklar ve tromboembolik olayların da görülme sıklığı üzerine yapılan araştırmalar mevcuttur. COVID-19'lu hastalar, geniş bir klinik kardiyak sunum yelpazesi ile başvurabilirler. Bazı hastalar, kalp hastalığına dair hiçbir klinik bulgu göstermezken kardiyak test anormallikleri vardır ve bazılarında semptomatik kalp hastalığı vardır. Kalp testinde anormallikleri olan COVID-19 hastalarının çoğunda; öksürük, ateş, miyalji, baş ağrısı ve nefes darlığı gibi tipik COVID-19 şikayetleri de vardır. COVID-19'lu hastaların küçük bir kısmı, kalp hastalığını düşündüren semptomlarla (örneğin çarpıntı veya göğüs ağrısı) başvurur. Nefes darlığı ve göğüs ağrısı gibi semptomlar, kardiyak olmayan veya kardiyak nedenlerden kaynaklanabilir (55,56). Nefes darlığı gibi bazı semptomlar spesifik değildir ve bunların muhtemelen bir kardiyak olmayan durumdan (örn. Pnömoni) veya kalp hastalığından kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için eşzamanlı semptomlar ve test bulguları ile birlikte değerlendirmek gerekir. Kardiyak Troponin ve B-tipi Natriüretik Peptid biyobelirteçleri, hastanede yatan COVID-19 hastaları arasında yaygın olarak yüksektir ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Wuhan'da 3.219 COVID-19 hastası ile yapılan bir çalışmada, hastaların % 6.5'inde Yüksek Duyarlıklı Kardiyak Troponin I (High-Sensitivity Cardiac Troponin I: hs-TnI), değeri normalin üstünde saptanmış ve artmış mortalite ile ilişkili saptanmıştır (57). Ayrıca artmış D-dimer seviyesi, derin ven trombozu, pulmoner emboli gibi koagülasyon bozuklukları da COVID-19 hastalarında bildirilmiş olup D-Dimer yüksekliğinin de mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (58).

COVID-19 hastalarında nörolojik semptomların araştırıldığı 509 doğrulanmış hastanın dahil edildiği bir çalışmada, özellikle kritik COVID-19 hastalarının % 31.8'inde ensefalopati geliştiği rapor edilmiştir. İnme, hareket bozuklukları, motor ve duyuşal bozukluklar, ataksi ve nöbetler gibi nörolojik komplikasyonların daha seyrek görüldüğü bildirilmiştir (59). Bu

veriler doğrultusunda COVID-19'un nörolojik komplikasyonları da bir diğer araştırma konusu olmuştur.

Bütün bu semptomların yanı sıra bazı cilt lezyonları, göz enfeksiyonları, renal tutulum gibi komplikasyon ve bulguların da var olduğu COVID-19 hastalarını bildiren çalışmalar mevcuttur (45). Sonuç olarak, COVID-19 pandemisi sürecinde sürekli olarak yeni klinik bulgular keşfedilmeye devam etmektedir ve nonspesifik bulgu gösteren bu hastaların tespiti için kapsamlı test ihtiyacı mevcuttur.

2.1.1.6. COVID-19 LABORATUVAR ve RADYOLOJİK BULGULARI

COVID-19 ile hastaneye başvuran hastaların laboratuvar bulguları arasında lenfopeni, yüksek aminotransaminaz seviyeleri, yüksek laktat dehidrojenaz seviyeleri, yüksek inflamatuvar belirteçler (örneğin Ferritin, C-Reaktif Protein ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı), pıhtılaşma testlerindeki anormallikler ve bazı kritik vakalarda da Troponin ve D-Dimer seviyelerinde yükseklikler tespit edilmiştir (60). Ayrıca hastaların lökosit seviyeleri değişiklik göstermekle beraber lenfosit sayısının düşüklüğü de sık görülen bir laboratuvar bulgusudur (61). New York'ta yatırılarak tedavi edilen 393 COVID-19 hastası ile yapılan bir çalışmada, hastaların % 90'a yakınında lenfosit sayısı 1500 μ L'den (mikrolitre) düşük olarak bulunmuş olmasına rağmen hastaların yaklaşık % 15'inde lökositoz görülmüş olup % 15'inde de lökopeni görülmüş. Prokalsitonin ise başvuru esnasında sıklıkla normal olmakla birlikte bazı yoğun bakımda takip edilen hastalarda yüksek tespit edilmiştir (61). Ancak Yüksek D-Dimer seviyeleri ve şiddetli lenfopeni, doğrudan ağır hastalık veya mortalite ile ilişkilendirilmiştir (58).

SARS-CoV-2 salgının tüm dünyada hızla yayılmasının başlamasıyla tanı ve takipte hangi test veya yöntemlerin kullanılacağı önemli bir konu haline geldi. Bunun üzerine COVID-19'un neden olduğu pnömoniye tespit etmek amaçlı radyolojik değerlendirmelerin hastalığın tanı, tedavi ve takip aşamasında nasıl kullanılacağı ve radyolojik olarak hangi bulguların görülebileceği konusu gündeme geldi. Hastaların radyolojik değerlendirmelerinde, konsolidasyonlar, interstisyel değişiklikler, özellikle bilateral periferik buzlu cam opasiteleri ve yaygın infiltratların görülebileceği ancak hastalığın erken evresinde akciğer görüntülemelerinin tamamen normal olabileceği tespit edildi. Hong Kong'da doğrulanmış COVID-19'u olan 64 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, hastaların % 20'sinde hastalık sırasında göğüs radyografisinde herhangi bir anormallik olmadığı görülmüş (62). Toraks bilgisayarlı tomografisinin akciğer grafisinden daha duyarlı olması üzerine 2.700'den fazla

COVID-19 hastasının tomografi bulgularını değerlendiren çalışmaların sistematik bir incelemesinde; hastaların % 83'ünde buzlu cam opasiteleri, % 58'inde konsolidasyonların eşlik ettiği buzlu cam opasiteleri, % 52'sinde plevral kalınlaşma, % 48'inde interlobüler septal kalınlaşma ve % 46'sında hava bronkogramları tespit edilmiştir (63). Her ne kadar toraks bilgisayarlı tomografisi akciğer grafisinden daha duyarlı olsa da tomografide görülen bu bulguların COVID-19 için tipik olmaması ve diğer viral pnömonilerde görülebilen lezyonlar olması nedeniyle tomografinin COVID-19 ekartasyonu için kullanılması önerilmemektedir (64). Wuhan'da PCR testi referans alınarak 1.014 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalar hem PCR testi ile hem de toraks tomografisi ile değerlendirilmiş. Tomografinin duyarlılığı % 97 bulunurken özgüllüğü % 25 bulunmuş ve düşük özgüllüğün nedeni olarak benzer radyolojik bulguları yapabilecek diğer sebeplerin olabileceği öne sürülmüştür (65). COVID-19'lu 219 hasta ile başka bir viral etkenin neden olduğu 205 pnömonili hastaların tomografisini karşılaştıran bir diğer çalışmada ise, COVID-19 hastalarının tomografilerinde buzlu cam opasitelerinin, periferik dağılımın, vasküler kalınlaşmanın, ve ters halo işaretinin diğer viral pnömonilere göre daha çok görüldüğü; hava bronkogramlarının, plevral kalınlaşmanın ve plevral effüzyonun ise daha az görüldüğü tespit edilmiş (66). Bütün bu veriler doğrultusunda, hastalığın tanı, tedavi ve takip aşamasında radyolojik değerlendirmelerden ne ölçüde yararlanması gerektiği hala bir araştırma konusu olarak yerini korumaktadır.

2.1.1.7. COVID-19 HASTALARININ KLİNİK SINIFLANDIRILMASI ve AĞIR HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ

SARS-CoV-2 ile enfekte olan bireylerin klinik olarak prezentasyonları asemptomatikten kritik hastalık boyutuna kadar değişiklik göstermektedir. Bu sebepten hastaların klinik olarak sınıflandırılması ihtiyacı oluşmuştur (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı yayınladığı kılavuzda, COVID-19 şüpheli hastaları “komplike olmamış hasta” ve “pnömonili hasta” olarak iki gruba ayırmış ve bu iki gruptaki hastaların yönetimi farklı şekilde ele alınmıştır (67). Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı 24'ten az, Periferik oksijen saturasyonu oda havasında % 93'ten fazla) ve radyolojik değerlendirmeleri normal olarak saptanan hastalar “komplike olmamış hasta” olarak tanımlanmıştır. Komplike olmamış hastalarının SARS-CoV-2 PCR testi gönderildikten sonra genel durumlarının izlenmesi ve izolasyon kurallarına uyulması ile birlikte uygun tedavi başlanması ve ayaktan takibi önerilmiştir. Test sonucu pozitif çıkanların, semptomları düzelmişse önerilen tedavi süresini

tamamlaması ve önerilen süre boyunca izolasyonda kalması önerilmektedir. Semptomları devam ediyorsa veya artış gösteriyorsa yatırılarak tedavi açısından değerlendirilmek üzere hastaneye transferi önerilmektedir. Test sonucu negatif çıkanların, semptomları düzelmişse tedavi açısından değerlendirilmesi ve izolasyon süresini tamamlaması önerilmektedir. Semptomları düzelmemişse, artmış ise veya yeni bir semptom eklenmişse ikinci bir örnek alınması ve yatış açısından değerlendirilmek üzere hastaneye transferi önerilmektedir (67).

COVID-19 açısından semptomatik olan ve radyolojik veya klinik değerlendirmelerinde pnömoni bulgusu saptanan hastalar “pnömonili hasta” olarak tanımlanmış ve bu hastalar da “hafif-orta seyirli pnömoni”, “ağır pnömoni”, olarak iki grupta incelenerek farklı tedavi algoritmaları önerilmiştir (67).

Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı dakikada 30’dan az olan, oda havasında periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) % 90’nın üzerinde olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar “hafif seyirli pnömoni” olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların SARS-CoV-2 PCR testi gönderildikten sonra bazı klinik ve laboratuvar değerlerine bakılarak ayaktan veya yatarak tedavi açısından değerlendirilmesi önerilmiştir. “Hafif seyirli pnömoni” grubunda yer alan hastalarda yatış açısından değerlendirilmesi gereken kriterler Tablo 2.1.1.7.1’de belirtilmiştir. Bu tablodaki kriterlerden herhangi birinin hastada olması durumunda hastanın yatış açısından değerlendirilmesi gerektiğini, eğer bu kriterlerden hiç biri yok ise hastanın genel durumunun yakından izlenmesi, izolasyon kurallarına uyulması şartıyla ve uygun tedavi ile ayaktan takibi önerilmiştir. SARS-CoV-2 PCR testi sonucuna göre belirlenmesi gereken klinik yaklaşım yöntemi “komplike olmamış hasta” grubundaki yönetim ile aynıdır (67).

Tablo 2.1.1.7.1 Hafif Seyirli Pnömonili Hastalarda Yatarak Tedavi Değerlendirme Kriterleri

Kriter	Eşik Değer
Kan Lenfosit Sayısı veya CRP veya Ferritin veya D-Dimer	<800/ μ L > Normal Değerin 10 katı >500ng/mL >1000 ng/mL
Solunum Sayısı	>24/dakika
SpO2	<% 93
Akciğer Görüntülemesi	>% 50'den fazla bilateral yaygın tutulum

SpO2: Periferik Oksijen Saturasyonu μ L: Mikrolitre ng:Nanogram mL:Mililitre
CRP: C-Reaktif Protein

*Kriterlerden herhangi birinin olması durumunda hasta, yatırılarak tedavi açısından değerlendirilmeli

Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi (solunum sayısı \geq 30/dakika) olan, oda havasında SpO2 düzeyi % 90 altında olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar ise “ağır pnömoni” hasta grubu olarak tanımlanmış ve SARS-CoV-2 PCR testi gönderildikten sonra bu gruba dahil edilen hastaların yatırılarak tedavisi önerilmiştir. “Ağır pnömoni” hasta grubunda yer alan hastalarda belirli kriterler doğrultusunda yoğun bakıma yatış açısından yoğun bakım konsültasyonu önerilmektedir. Yoğun bakıma yatış açısından değerlendirilmesi gereken “ağır pnömoni” hasta kriterleri Tablo 2.1.1.7.2’de gösterilmiştir. Bu grupta SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanan hastaların, semptomları ve klinik durumu düzelmişse önerilen tedavi süresini tamamlamasını ve taburculuğunu, semptomları devam eden veya klinik durumu kötüleşen hastaların ise diğer tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir. Test sonucu negatif saptanan hastalardan ise 24 saat sonra tekrar PCR testi gönderilmesi önerilmektedir. İkinci testi negatif saptanan hastaların alternatif tanımlar yönünden değerlendirilmesi, pozitif saptanan hastaların ise tedavisine devam edilmesi önerilmektedir (67).

Tablo 2.1.1.7.2 Yoğun Bakım İhtiyacı Açısından Değerlendirilmesi Gereken Hastalar

Kriter
Dispne ve solunum distressi olan
Solunum sayısı ≥ 30 /dk olan
PaO ₂ /FiO ₂ < 300 olan
Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren
5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO ₂ < % 90 veya PaO ₂ < 70 mmHg olan
Hipotansiyon (SKB < 90 mmHg ve olağan SKB'dan 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg, taşikardi (nabız sayısı > 100/ dk)
Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
Troponin yüksekliği ve aritmisi olan
Laktat > 2 mmol olan
Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

FiO₂: Solunan Havanın Oksijen Konsantrasyonu

L: Litre

SpO₂: Periferik Oksijen Saturasyonu

Dk: Dakika

mmol: Milimol

mmHg:

Milimetre

civa

SKB: Sistolik Kan Basıncı

**Bu kriterlerden herhangi birinin varlığı durumunda yoğun bakım konsültasyonu istenmeli*

SARS-CoV-2 PCR testiyle COVID-19'u doğrulanmış ve ayaktan takibi yapılan hastalarda ateşin düşmemesi, nefes darlığı gelişmesi veya yeni şikayetlerin eklenmesi durumunda izolasyon tedbirlerine uyularak ve maske takılarak hastaneye başvurusu gerekliliği belirtilmiştir. Ayrıca ağır hastalık gelişme riskinin hastalığın ikinci haftasında daha yüksek olduğu ve belirli yaş gruplarında ve belirli komorbid hastalığı olanlarda da ağır hastalık gelişme riskinin artmış olduğu belirtilmiştir. Hastalığın ağır seyrettiğini gösteren bulguları, T.C. Sağlık Bakanlığı yayınladığı kılavuzda belirtmiş ve bu kriterlerin olması durumunda hastaların yatırılarak tedavi edilmesini önermiştir (Tablo 2.1.1.7.3) (67).

Tablo 2.1.1.7.3 SARS-CoV-2 PCR Testi Pozitif Hastalarda Ağır Hastalık Kriterleri

Kriter
Hafif-orta seyirli pnömonisi olup solunum dakika sayısı ≥ 24 ve SpO ₂ \leq % 93 olanlar
Hafif-orta pnömonisi olup, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $< 800/\mu\text{L}$ veya serum CRP > 10 x Normal değer in üst sınırı veya ferritin $> 500\text{ng/mL}$ veya D-Dimer $> 1000\text{ ng/mL}$, vb) saptananlar.
Ağır pnömonisi olanlar (bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı olanlar, solunum dakika sayısı ≥ 30 , oda havasında SpO ₂ \leq % 90, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın ($>$ % 50) tutulumu olanlar)
Hipotansiyon ($< 90/60$ mmHg, ortalama kan basıncı < 65 mmHg), taşikardi (nabız sayısı > 100)
Sepsis, septik şok
Myokardit, akut koroner sendrom, aritmi
Akut böbrek hasarı

SpO₂: Periferik Oksijen Saturasyonu
mL: Mililitre

μL : Mikrolitre
Ng: Nanogram

CRP: C-Reaktif Protein
mmHg: Milimetre Civa

*Kriterlerden herhangi birinin olması durumunda hasta, yatırılarak tedavi açısından değerlendirilmeli

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin tanımına göre; hastaneye yatışla sonuçlanan enfeksiyon, yoğun bakım ünitesine yatış, entübasyon veya mekanik ventilasyonla sonuçlanan enfeksiyon “ağır hastalık” olarak tanımlanır (51). Ağır hastalık açısından kanıt düzeylerine göre risk faktörleri CDC tarafından yayınlanmıştır (Tablo 2.1.1.7.4) (68). T.C. Sağlık Bakanlığı’nın yayınladığı kılavuza göre de; 65 yaşın üstünde olanlar, immünsuprese hastalar, malignitesi olan hastalar, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı olanlar, hipertansiyonu olan hastalar, diyabet hastaları, kardiyovasküler hastalığı olanlar, obezler, gebeler ve sigara içicisi olanlar ağır hastalığa yakalanma riski daha yüksek gruplar olarak belirtilmiştir (67).

Tablo 2.1.1.7.4 CDC'ye Göre Ağır Hastalık Risk Faktörü Olarak Sınıflandırılan Komorbiditeler

Kesin ve olası risk faktörleri (en az 1 meta-analizde veya sistematik incelemede (yıldızlı koşullar) veya gözlemsel çalışmalarda ağır hastalık ile ilişkili olan komorbiditeler)
Kanser Serebrovasküler hastalık Kronik böbrek hastalığı Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve diğer akciğer hastalıkları (interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner fibroz, pulmoner hipertansiyon dahil) Diabetes mellitus, tip 1 ve tip 2 Down Sendromu Kalp rahatsızlıkları (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı veya kardiyomiyopatiler gibi) HIV Demans dahil nörolojik durumlar Obezite (VKI ≥ 30 kg/m ²) ve fazla kilo (VKI 25-29 kg/m ² arasında olan) Gebelik Sigara (aktif içici veya bırakmış) Orak hücreli anemi Solid organ veya kan kök hücre nakli Madde kullanım bozuklukları Kortikosteroidlerin veya diğer immünsupresif ilaçların kullanımı
Olası risk faktörleri (çoğunlukla vaka serileri, vaka raporları veya küçük örneklemler çalışmaları)
Kistik fibrozis Talasemi
Olası risk faktörleri ancak kanıtlar karışık (en az 1 meta-analizde veya sistematik incelemede şiddetli COVID-19 ile ilişkilendirilmiş, ancak farklı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmış)
Astım Hipertansiyon İmmün yetmezlikler Karaciğer hastalığı

HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü VKI: Vücut Kitle Endeksi kg:Kilogram m²: Metrekare

Her yaştaki bireyler COVID-19 hastalığına yakalanabilir ancak literatürde ileri yaşın ağır hastalık ve mortalite ile doğrudan ilişkili olduğunu belirtilen çalışmalar vardır (69). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin yaklaşık 44.500 doğrulanmış hastaya içeren bir raporunda, hastaların yüzde 87'sinin 30 ile 79 yaşları arasında olduğu belirtilmiştir. Aynı raporda, 70-79 yaş arasındaki hastalarda ölüm oranı % 8, 80 ve üzeri yaştaki hastalarda ölüm oranı % 15 olarak belirtilirken, tüm yaş gruplarındaki ölüm oranı % 2.3 olarak bildirilmiştir ve ileri yaşın mortalite ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir (11). Çin'de hastaneye yatış oranlarını tespit etmek için yapılan bir başka çalışmada, 20-29 yaş arasındaki hastaların % 1'nin, 50-59 yaş arasındaki hastaların % 4'ünün, 80 yaş ve üzeri hastaların ise % 18'inin hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerektiği tespit edilmiştir (70). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2.449 doğrulanmış COVID-19 vakası ile yapılan bir diğer çalışmada ise ölümlerin % 80'i 65 yaş ve üzeri hastalarda görülmüş. Aynı çalışmada, 18-34 yaş arasındaki bireylerde ölüm oranı % 2.7 olarak bulunmuş ve bu yaş gruplarındaki ölümlerin de morbid obezite, hipertansiyon ve erkek cinsiyetle ilişkili olduğu gösterilmiştir (71,72). Ayrıca erkek cinsiyetin de ağır hastalık için risk faktörü olduğunu belirten çokça araştırma da mevcuttur (69).

SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde bazı parametrelerin ağır hastalık ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalara bakıldığında, lenfopeni, trombositopeni, yüksek laktat dehidrogenaz düzeyi, yüksek inflamatuvar belirteçler (CRP, Ferritin gibi), D-Dimer yüksekliği, kreatin fosfokinaz yüksekliği ve troponin yüksekliği ağır hastalık ile ilişkili bulunmuştur (69). Doğrulanmış COVID-19 tanılı hayatta kalan hastalarla ölen hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, ölen hastalar da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde lenfosit sayısında azalma ve D-Dimer seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir (60). Bütün bu veriler ışığında, COVID-19 ile ilgili çalışmalar arttıkça ağır hastalığın daha erken tanınip daha erken ve daha uygun tedavi ile ölüm oranlarının azalacağı düşünülmektedir.

2.1.1.8. COVID-19 TEDAVİ

COVID-19 hastalarının önemli bir bölümü hafif düzeyde hastalık tablosuyla iyileşirken bir kısmında hastaneye yatmayı gerektirecek klinik hastalık, bir kısmında ise ağır hastalık ve yoğun bakım ihtiyacı görülmektedir. Ancak şu an için COVID-19'a yönelik spesifik bir tedavi bulunmamakla birlikte tedavinin temelini destek tedavisi ve komplikasyonların önlenmesi oluşturmaktadır (67). Hastalığın tedavisi hakkında her geçen gün yeni bir bilgi ortaya çıkmaktadır ve dünyanın çeşitli ülkelerinde çeşitli ajanlar hastalığın

tedavisi için denenmektedir. Genel olarak denenen ajanlar, daha öncesinde diğer viral hastalıklar için ruhsatlandırılmış, in vitro olarak SARS-COV-2'ye karşı etkili olduğu belirlenmiş ancak COVID-19 üzerine net etkisi halen araştırılmakta olan hidrosiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ajanlardır ve remdesivir haricinde hiç biri COVID-19 için ruhsatlandırılmamıştır (67,73). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı kılavuza göre, asemptomatik olup, SARS-COV-2 PCR testi pozitif saptanmış bireylere antiviral tedavi başlanması, güçlü bir şekilde desteklenmemektedir. Ancak erken başlanan ilaçların daha etkili olduğuna ilişkin genel bilgilere dayanarak, hastayı değerlendiren hekimin uygun bulması halinde ve yan etkiler konusunda dikkatli olmak kaydıyla bu hastalara hidrosiklorokin veya favipiravir gibi antiviral tedavilerin başlanabileceği önerilmiştir (67).

Klorokin ve hidrosiklorokin, sıtma tedavisinin yanı sıra romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, anti-fosfolipid sendromu ve Primer Sjögren Sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların güçlü immün düzenleyici etkilerinin olmasının yanı sıra hidrosiklorokinin antitrombotik etkisi olduğu da bilinmektedir. Ayrıca laboratuvar ortamında SARS-CoV-2'yi inhibe edici özellikleri de keşfedilmiştir. Klorokin ve hidrosiklorokin, bu etkileri göz önüne alınarak COVID-19 pandemisinin ilk dönemlerinde tedavi amacıyla kullanılmıştır. Ancak bu ilaçların kardiyak iletim hızına etki ederek QT mesafesini uzatması, retinal toksisite oluşturması gibi yan etkileri mevcuttur. Ayrıca ilerleyen dönemlerde klinik çalışmalarda ilacın COVID-19 hastalığının tedavisinde etkisiz olduğunun saptanmıştır. Bu nedenlerle 2020 yılının Haziran ayında Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (United States Food and Drug Administration: FDA), bu ilaçların acil kullanım yetkisini iptal etmiş ve kullanımını önermemiştir (73).

Favipiravir; Influenza A, Ebola, Batı Nil virüsü, sarı humma virüsü, lassa virüs gibi etkenlere karşı etkinliği gösterilmiş olan bir ilaçtır ve etkisini RNA bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu yaparak gösterir (73). Favipiravirin Afrika Yeşil Maymun Böbrek Epitel hücrelerinde (Vero E6 hücresi) SARS-CoV-2 etkinliğini inhibe ettiği gösterilmiştir (74). Favipiravirin en sık görülen yan etkisi ise hiperürisemidir ve görülme sıklığı doz bağımlıdır. Diğer sık gözlemlenen yan etkileri ise, karaciğer enzimlerinde yükselme, trigliserit düzeylerindeki artış, diyare, nötropeni ve lökopenidir. Favipiravirin COVID-19 tedavisinde etkinliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir ve henüz kesin bir sonuca ulaşamamıştır (73). Ancak T.C. Sağlık Bakanlığı Erişkin Hasta Yönetimi kılavuzunda bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (67).

Remdesivir, insan ve zoonotik kökenli pek çok koronavirüs üzerinde antiviral etkinlik gösteren ancak tam etki mekanizması bilinmeyen nükleotid analogu bir ön ilaçtır. Alfakoronavirüs, SARS-CoV, MERS-CoV, gibi yarasa kökenli pek çok virüse karşı etkinliği bilinmektedir ve MERS-CoV üzerindeki etkinliği diğer birçok ajandan daha iyidir. Bu nedenle COVID-19 tedavisinde kullanımını gündeme gelen ajanlardan biridir. İlaça ait güvenlik verilerinin sınırlı olduğu bilinmekle beraber karaciğer enzimlerinin yakın takibi önerilmektedir. Remdesivir ile yapılan klinik çalışmaların sonucunda, düşük düzeyde oksijen ihtiyacı olan COVID-19 hastalarının mortalitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunması üzerine 12 yaş ve üzeri çocuk ve erişkinlerde hastalık ağırlığından bağımsız olarak remdesivir kullanımını FDA tarafından onaylanmıştır (73). Ancak, dört çalışmanın derlendiği 7.000'den fazla hastanın dahil edildiği bir meta analizde remdesivir ile standart tedavi veya plasebo grubu arasında mortalite, mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından bir fark olmadığı gösterilmesi üzerine DSÖ remdesivirin standart tedaviye ek olarak kullanılmasını önermemektedir (73,75).

Lopinavir-ritonavir, esas olarak HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ritonavirle güçlendirilmiş, lopinavir içeren kombine proteaz inhibitörü olup in vitro koşullarda SARS-CoV-2 ye karşı etkinliği olması nedeniyle pandeminin erken dönemlerinde kullanılan ajanlardan birisidir. Gebelerde de kullanılabilmesi nedeniyle birçok hasta grubunda kullanılmıştır. Ancak birçok klinik çalışmada COVID-19 üzerine etkisiz olduğunun gösterilmesi üzerine klinik çalışmalar haricinde kullanılması önerilmemektedir (73).

SARS-CoV-2 ye yönelik etkin bir ajanın olmaması ve COVID-19 hastalarında klinik olarak ağır hastalık, ARDS, çoklu organ yetmezliği ve mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşması ve klinik komplikasyonların görülmesi nedeniyle destekleyici tedavi seçenekleri ön plana çıkmaktadır. Antikoagülan tedavi, antisitokin tedavi, glukokortikoid tedavi, immün plazma tedavisi gibi tedaviler destekleyici tedavi olarak COVID-19 hastalarında denenmektedir.

COVID-19 hastalarında görülen hiperkoagülabilitate durumunun mekaanizması net olarak bilinmemekle birlikte, özellikle ağır hastalarda virüse bağlı direkt endotel hasarı, immobilizasyon, mekanik ventilasyon, santral venöz kateter varlığı gibi nedenlere bağlı olarak hastalarda tromboemboliye yatkınlık oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca yapılan otopsielerde pulmoner vasküler yatakta gelişen mikrotrombüslerin olduğu ve bu trombüslerin akciğerlerdeki ölü boşluğu artırarak hipoksik solunum yetmezliğine neden olduğu gözlemlenmiştir (76). Hastalığın prognozunda önemli bir komplikasyon olan hiperkoagülabilitate durumundan etkilenebilecek olan hasta grubunun belirlenmesi ve takibi

oluşabilecek mortalite ve morbiditelerin önlenmesinde önemlidir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan tüm hastaların takibinde en fazla iki gün ara ile kogülapati değerlendirmesi yapılmasını önermektedir (67). Artmış D-Dimer düzeyleri ise COVID-19 hastalarında mortalite ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (58). Hastane yatışlarının da tromboemboli için risk faktörü olması nedeniyle hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastalarında tromboz profilaksisi önerilmektedir (67,76).

Yetmiş yılı aşkın süredir birçok hastalığın tedavisinde kullanılan glukokortikoidler de pandemi sürecinde COVID-19 hastalarında kullanılması açısından gündeme gelmiştir. İngiltere’de 6.000’den fazla doğrulanmış veya şüpheli COVID-19 hastası ile yapılan bir çalışmada, oksijen ihtiyacı olan ve deksametazon tedavisi alan hastalarda 28. Günde rölatif mortalitede % 17 azalma, mekanik ventilatör veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ihtiyacında rölatif % 36 azalma tespit edilmiş. Ancak oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda deksametazonun net bir faydası tespit edilememiş. SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanan hastalar tekrar analiz edildiğinde sonuçlarda herhangi bir değişiklik saptanmamış (77). Diğer glukokortikoidlerin etkililiğine ilişkin veriler ise daha küçük çalışmalarla sınırlı olmakla birlikte bunların birçoğu yukarıdaki çalışmanın bulguları nedeniyle erken dönemde durdurulmuştur (78-80). Bu çalışmalar doğrultusunda glukokortikoidlerin oksijen ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında kullanılabileceği düşünülmektedir (77).

Özellikle ağır hasta kliniğinde olan COVID-19 hastalarının labaratuvar değerleri incelendiğinde, proinflamatuvar sitokinler ve inflamatuvar belirteçlerde artış saptanması üzerine ağır hastalığın sitokin fırtınası veya makrofaj aktivasyon sendromu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bunun üzerine inflamatuvar yolun blokajı ile hastalığın ilerlemesinin engellenebileceği düşünülmüştür (81). Bu noktada IL-6 reseptör antagonisti olan tosilizumabın COVID-19 tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. İngiltere’de 4.116 doğrulanmış veya şüpheli COVID-19 hastası olup oda havasında oksijen saturasyonu % 92’nin altında olan ve CRP düzeyi 75 mg/L’nin üzerinde olan hastalarla yapılan bir çalışmada, standart tedavisine tosilizumab eklenen grupta 28 günlük mortalite oranı % 29 olarak hesaplanırken standart tedavi ile takip edilen grupta bu oran % 33 olarak saptanmış. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (82). Buna benzer olarak yapılan diğer randomize kontrollü çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuş (83). Her ne kadar çalışmalarda etkinliği tam olarak kanıtlanamasa da, COVID-19’a yönelik spesifik bir tedavi olmaması nedeniyle Ulusal Sağlık Enstitüleri (The National Institutes of Health: NIH), Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (The Infectious Diseases Society of America: IDSA) ve

Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Servisi (The National Health Service in the United Kingdom) belirli şartlar altında tosilizumabın tedaviye eklenmesini önermektedirler (83).

Pandemi gibi hızla gelişen ve etkin tedavi yöntemi olmayan durumlarda, hastalıkla mücadele için başvuru yöntemlerinden birisi de immün plazma tedavisidir. Bu tedavi yönteminde, spesifik bir ajanla daha önce karşılaşmış iyileşen canlıların o patojene karşı nötralizan antikor geliştirdiği kabul edilir ve bu hastalardan elde edilen plazmanın aktif hastaya transfüzyonuyla pasif immünite transferi sağlanması amaçlanır. İmmün plazma tedavisinin COVID-19'da kullanımındaki etkinliğine yönelik yüksek hasta sayısına sahip randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, mevcut çalışmalarda yedi günden daha erken kullanılması halinde ağır hastalık riskini azaltabileceğini, hastane kalış sürelerini kısaltabileceğini ve mortalite oranlarını azaltabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. Semptomların başlangıcından yedi gün geçtikten sonra immün plazma tedavisinin etkinliğine yönelik genel görüş faydalı olmadığı yönündedir (84).

Sonuç olarak, COVID-19'a yönelik spesifik bir tedavi olmamakla birlikte bugüne kadar olan tıbbi bilgi birikimi göz önüne alınarak aşı veya spesifik bir tedavi bulunana kadar mortaliteyi ve komplikasyonları en aza indirmek için çeşitli tedavi modaliteleri denenmekte ve çalışmalar devam etmektedir.

2.2. ERKEN UYARI SKORLARI

2.2.1. NEWS

Ulusal Erken Uyarı Skoru, hastanede yatan tüm hastalarda, klinik kötüleşme durumunun ve daha yüksek düzeyde bakıma ihtiyaç duyabilecek hastaların erken tespiti için 2012 yılında İngiltere'de geliştirilmiş temel fizyolojik parametrelerin ölçümüne dayanan bir skordur. O dönemde Birleşik Krallık'ta farklı hastanelerde farklı erken uyarı skorlarının kullanılması, ortak bir erken uyarı skorunun olmayışı ve diğer kullanılan skorların klinik etkinlikte verimli bulunmaması nedeniyle standart bir skor oluşturmak amacıyla geliştirilen bir sistemdir. Bu yeni standart, Birleşik Krallık'taki veya başka yerlerdeki tüm tıp toplulukları tarafından hala tam olarak benimsenmemesine rağmen tek bir erken uyarı puan sisteminin olması durumunda, bunların kullanımında eğitimin kolaylaşacağı ve standartlaşacağı umulmaktadır. Bu skor, hali hazırda kullanımda olan fizyolojik parametrelerin kullanıldığı diğer skorlardan yola çıkılarak üretilmiş ve diğer skorlarla karşılaştırıldığında daha hassas olduğu görülmüş (85,86). NEWS ve diğer 33 tane erken uyarı skorunun karşılaştırıldığı 35.585 tıbbi başvurudan elde edilen ölçümlerin analizinde, 24 saat içerisinde kardiyak arrest

gelişimini veya yoğun bakım yatışını öngörmeye NEWS'in diğer skorlardan daha üstün olduğu bulunmuş (86).

Hastaneye yatan her hastadan çoğunlukla alınan ölçümlerden olan solunum hızı, oksijen saturasyon seviyesi, vücut sıcaklığı, sistolik kan basıncı gibi ölçümlerin yanı sıra, hastanın oksijen desteği alıp almadığı ve bilinç durumuna göre oluşturulmuş bir puanlama sistemidir. Bilinç durumu değerlendirmesi Glasgow Koma Skalası'na (GKS) göre olmayıp Alert (A: Uyanık), Verbal (V: Sözel), Pain (P: Ağrı), Unresponsive (U: Yanıtsız) kelimelerinin baş harfliyle nitelendirilen AVPU skalasına göre yapılmaktadır. Hastaya herhangi bir uyarı vermeden bilinç açık ise "Alert" olarak değerlendirilmektedir. Spontan olarak bilinç açık değil sözel uyarılarla yanıt var ise "Verbal", ağrılı uyarılarla yanıt var ise "Pain", hiçbir şekilde yanıt yok ise "Unresponsive" olarak kabul edilmektedir (87). NEWS parametreleri ve hesaplanması Tablo 2.2.1.1'de belirtilmektedir. Bu skorlamaya göre; 1-4 arası skorlar "Düşük Puan", 5-6 puan "Orta Puan", 7 ve üzeri puanlar ise "Yüksek Puan" olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca herhangi bir kriterden tek başına 3 puan olması da "Kırmızı Puan" olarak tanımlanmıştır. Hastaların hesaplanan puanlarına göre kim tarafından ne sıklıkta değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir. "Düşük Puan" saptanan hastaların, yetkili bir hemşire tarafından değerlendirilip, değerlendirme sıklığında bir değişiklik yapılması veya ek bir klinik bakım alması gerekliliği konusunda karar vermesi yeterlidir. "Orta Puan" saptanan hastalarda, akut hastalığın değerlendirilmesinde yetkinliğe sahip bir klinisyen tarafından acil bir inceleme yapılması önerilmektedir. Bu kişi, genellikle serviste çalışan doktor veya kritik bakım becerilerine sahip bir kişi olarak tanımlanmıştır. "Kırmızı Puan" tek bir fizyolojik parametrede aşırı bir varyasyonu ifade eder ve bu gruptaki yaklaşım önerileri de "Orta Puan" ile aynıdır. "Yüksek Puan" saptanan hastaların ise acilen kritik bakım becerilerine sahip bir klinisyen ekip tarafından değerlendirilmesi ve daha yüksek bakım alabileceği bir alana transfer edilmesi önerilmektedir (85).

Tablo 2.2.1.1 NEWS Parametreleri ve Hesaplanması

	0	+1	+2	+3
Dakika Solunum Sayısı	12-20	9-11	21-24	≥ 25 veya ≤ 8
Oksijen Saturasyonu (%)	≥ 96	94-95	92-93	≤ 91
Oksijen Desteği Alıyor mu?	Hayır		Evet	
Vücut Sıcaklığı (°C)	36,1- 38,0	38,1-39,0 veya 35,1- 36,0	$\geq 39,1$	$\leq 35,0$
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	111-219	101-110	91-100	≥ 220 veya ≤ 90
Dakika Kalp Atış Sayısı	51-90	91-110 veya 41-50	111- 130	≥ 131 veya ≤ 40
AVPU Skalasına Göre Bilinç Durumu	A			V,P,U

A: Uyanık, V: Sözel Uyarılarla Bilinç Açık, P: Ağrılı Uyarılarla Bilinç Açık, U: Yanıtsız
**1-4 arası = Düşük Puan, 5-6 puan = Orta Puan, 7 ve üzeri puanlar = Yüksek Puan,*
***Tek bir parametrede 3 puan = Kırmızı Puan*

2.2.2. MEWS

Modifiye Erken Uyarı Skoru, NEWS skorunda olduğu gibi klinik durumu kötüye gidebilecek olan hastaları erken tespit etmek için 2001 yılında geliştirilmiş bir skordur. İlk etapta hemşirelerin kullanımı için tasarlanmış olsa da sonrasında yeterli eğitim almış herhangi bir sağlık mensubu tarafından da kullanılabilirliği belirtilmiştir. Hastaneye yatan tüm hastalarda MEWS hesaplaması önerilmektedir. NEWS’de olduğu gibi hastaneye yatan her hastadan çoğunlukla alınan fizyolojik ölçümlerin analizine bağlı bir skordur. İçerdiği parametreler; sistolik kan basıncı, dakikadaki kalp atım hızı, dakikadaki solunum sayısı, vücut sıcaklığı ve AVPU skalasına göre bilinç durumunun değerlendirilmesidir. MEWS kriterleri ve hesaplanması Tablo 2.2.2.1’de belirtilmiştir. MEWS, klinik bozulmanın bir dizi parametredeki küçük değişiklikler ve/veya tek bir değişkendeki büyük değişiklikler yoluyla görülebileceği ilkesine dayanmaktadır (3). Uzun zamandır yoğun bakım ve akut bakım hekimleri tarafından kullanılan bu puanlama sistemi için farklı popülasyonlarda farklı kurum politikalarında farklı sınır değerleri belirlenmiş olmakla birlikte genel olarak 5 veya üstü puanlar mortalite ve yoğun bakıma yatış ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (3,88,89). Bu skora göre, düşük puan alan hastaların standart bakım ve gözlemine devam edilmesi önerilirken yüksek puan alan hastaların daha yakından takip edilmesi ve yoğun bakım gibi daha yüksek

kalitede bakım alabileceği bir yere transfer edilmesi önerilmektedir. Ayrıca tek bir parametreden 3 puan alan hastaların da yüksek skor almış gibi değerlendirilmesi gerektiğini önermektedir (3).

Tablo 2.3.1 MEWS Parametreleri ve Hesaplanması

	0	+1	+2	+3
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	101-199	81-100	71-80 veya >199	<70
Dakika Kalp Atış Sayısı	51-100	41-50 veya 101-110	<41 veya 111-129	>129
Dakika Solunum Sayısı	9-14	15-20	21-29 veya <9	>29
Vücut Sıcaklığı (°C)	35-38,4		>38,4 veya <35	
AVPU Skalasına Göre Bilinç Durumu	A	V	P	U

A: Uyanık, V: Sözel Uyarılarla Bilinç Açık, P: Ağrılı Uyarılarla Bilinç Açık, U: Yanıtız

**Toplamda 5 ve üzeri skorlar mortalite ve yoğun bakım yatışı ile ilişkili,*

***Tek parametreden 3 puan alan hasta için daha yüksek düzeyde bakım düşünülmeli*

2.2.3. REMS

Hızlı Acil Tıp Skoru, 2004 yılında geliştirilmiş bir skor olup hastanede yatmakta olan hastaların prognozunu öngörmekten ziyade hangi hastaların acilen tıbbi bakım alması gerekliliğini tespit etmek ve hastane içi mortaliteyi öngörmek için geliştirilmiş bir skor olup diğer skorlardan farklı olarak daha çok cerrahi olmayan acil tıp hastalarına yönelmiştir. Ardışık 12 ay boyunca acil servise başvuran 12.006 cerrahi olmayan hasta üzerinde yapılan ölçümlere dayanarak geliştirilmiştir ve uzun dönem mortaliteyi öngörmeye güçlü bir prediktör olarak gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada REMS skoru Hızlı Akut Fizyoloji Skor'u (Rapid Acute Physiology Score: RAPS) ile karşılaştırılmış ve hastane içi mortaliteyi ve yoğun bakıma transferi öngörmeye RAPS'dan daha üstün bulunmuştur (90). Olsson ve arkadaşlarının, uygulaması REMS'e göre daha zor ve laboratuvar bulgularının da değerlendirildiği bir skor olan Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Muayenesi-II (Acute Physiology and Chronic Health Examination: APACHE-II) skoru ile REMS'i karşılaştırdığı bir diğer çalışmada APACHE-II'nin REMS'ten daha üstün olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (91).

REMS hesaplamasında; yaş, ortalama arteriyel basınç, dakika kalp atım hızı, dakika solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu ve Glasgow Koma Skalası gibi değişkenler değerlendirilmektedir (90). Glasgow Koma Skalası, kişinin bilinç durumunu göz açıklığı, motor yanıt ve çıkardığı kelime veya seslere göre 15 puan üzerinden değerlendiren bir bilinç tanılama ölçeğidir ve hesaplama yöntemi Tablo 2.2.3.1’de gösterilmiştir (92). REMS toplam 26 puan üzerinden değerlendirme yapılan bir ölçektir ve belirli puan aralıklarına göre mortalite riski hesaplar. REMS hesaplaması Tablo 2.2.3.2’de, REMS yorumlanması ise Tablo 2.2.3.3’de belirtilmiştir (90).

Tablo 2.2.3.1 Glasgow Koma Skalası

Göz Yanıtı		Motor Yanıtı		Sözel Yanıtı	
Spontan Açık	4	Emirlere uyar	6	Oryante	5
Sözel Uyararla Açık	3	Ağrıyı Lokalize Eder	5	Konfüze-Uygunsuz Cümle	4
Ağrılı Uyararla Açık	2	Ağrıyla Çekme	4	Uygunsuz Kelime	3
Yanıt Yok	1	Ağrıyla Fleksiyon	3	Anlaşılmaz Sesler	2
		Ağrıyla Ekstansiyon	2	Sözlü Cevap Yok	1
		Ağrıya Yanıt Yok	1		

Tablo 2.2.3.2 REMS Parametreleri ve Hesaplanması

	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6
Yaş	<45		45-54	55-64		65-74	>74
OAB (mmHg)	70-109		110-129 veya 50-69	130-159	>159 veya ≤49		
Dakika Kalp Atım Sayısı	70-109		110-139 veya 55-69	140-179 veya 40-54	>179 veya ≤39		
Dakika Solunum Sayısı	12-24	25-34 veya 10-11	6-9	35-49	>49 veya <6		
SpO2 (%)	>89	86-89		75-85	<75		
GKS	>13	11-13	8-10	5-7	<5		

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç, SpO2: Periferik Oksijen Saturasyonu, GKS Glasgow Koma Skalası

Tablo 2.2.3.3 REMS Yorumlanması

REMS Puanı	Hastane İçi Mortalite Riski
0-2	% 0
3-5	% 1
6-9	% 3
10-11	% 4
12-13	% 10
14-15	% 17
16-17	% 38
18-19	% 75
20-21	% 56
22-23	% 66
24-26	% 100

**REMS 19 ve üzerine çıktığındaki paradoksal risk düşüşüne, 19 ve üstü puan alan hastaların toplam hasta sayısının % 0.3'ünden daha az olmasının neden olduğu ileri sürülmüştür.*

2.2.4. q-SOFA

Yoğun bakımda yatmayan ancak şüpheli veya kesinleşmiş enfeksiyonu olan hastalardan, hastane içi mortalite riski yüksek olan hastaları ayırt etmek için geliştirilmiş bir skordur. Hastaların solunum sayısını, sistolik kan basıncını ve GKS puanını değerlendirerek hesaplanan bir skordur (Tablo 2.2.4.1) (93).

Yoğun bakımda yatan hastaların organ disfonksiyonun değerlendirmek için kullanılan Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme (Sequential Organ Failure Assessment: SOFA) skorunun basitleştirilmiş bir versiyonu olarak tanıtılmasına rağmen SOFA skorunun parametreleri çoğunlukla laboratuvar bulgularıyken; q-SOFA skorunda sadece yatak başı hızlı ve tekrar tekrar ölçülebilme imkanı olan 3 parametre yer almaktadır. Bu zamana kadar q-SOFA skoru, klinisyenler tarafından sıklıkla sepsis veya sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanısı için kullanılmaya çalışılmış olsa da sepsis tanısından daha ziyade yoğun bakımda yatmayan hastaların hastane içi mortalite riski hakkında öngöründe bulunduğu bilinmektedir (93). Seymour ve arkadaşlarının yaptığı enfeksiyon şüphesi olan 148.907 hastayı içeren çalışma sonucunda, yoğun bakım dışında olup q-SOFA skoru 2 ve üstünde olan hastaların hastane içi mortalite oranlarının arttığı görülmüş. Yine aynı çalışmada, yoğun bakımda yatan hastalarda SOFA ve q-SOFA karşılaştırılmış ve hastane içi mortaliteyi öngörmede SOFA skoru istatistiksel olarak anlamlı şekilde q-SOFA'dan üstün çıkmış. Bu veriler doğrultusunda

q-SOFA skorunun yoğun bakım harici hastalarda hastane içi mortalite riskini belirlemek için; daha hızlı, kolay ve tekrar tekrar uygulanabilir olması nedeniyle SOFA yerine kullanılabilmesi ancak yoğun bakımda yatan hastalarda bu amaçla SOFA skorunun kullanılmasının daha isabetli olacağı kanısına varılmıştır (93). Ayrıca 2016 Sepsis Kılavuzunda, sepsis tanısına veya taramasına q-SOFA skorunun eklenmesi konusu hala tartışılmaktadır ve henüz bir netlik kazanmamıştır (94).

Tablo 2.2.4.1 q-SOFA Parametreleri, Hesaplanması ve Yorumlanması

	0	+1
Bilinç Bozukluğu (GKS<15)	Hayır	Evet
Solunum sayısı \geq 22/dk	Hayır	Evet
Sistolik kan basıncı \leq100 mmHg	Hayır	Evet

GKS: Glasgow Koma Skalası

q-SOFA skoru doğrulanmış enfeksiyonu olan veya enfeksiyon şüphesi olan hastalara uygulanır

**0-1 puan: Hastane içi mortalite için düşük risk*

2-3 puan: Hastane içi mortalite için yüksek risk

2.2.5. TREWS

Hastane içi mortalite oranlarının belirlemek için veya daha yüksek düzey bakıma ihtiyaç duyan hastaları tespit etmek için kullanılan çok sayıda erken uyarı skoru mevcuttur. Ancak bu skordardan birçoğu ya cerrahi bölümlerde yatan hastalarda uygulanmak için, ya da görece olarak klinik deneyimi daha düşük olan sağlık personelinin uyarmak için geliştirilmiş skordur (3). REMS, acil serviste elde edilen fizyolojik parametrelere dayalı olarak genel acil durum hastalarının triyajını yapmak için kullanılan ilk puanlama sistemidir. Ancak yazar, parametrelerin acil servisten yoğun bakım ünitesine giderken alındığını ve acil servise varıldığı andaki ilk yaşamsal belirtiler olmadığını bildirmiştir (90). Bunun üzerine Lee ve arkadaşları 81.520 hastanın dahil edildiği bir çalışmayla, özellikle acil servise başvuran hastaların ilk başvuru anında değerlendirilen parametrelerini kullanarak acil servis triajında kullanılacak bir skorlama sistemi geliştirmeyi amaçlamışlar. Bu çalışmada, hem NEWS'in prognostik bir gösterge olarak değeri hem de NEWS'teki parametrelerin uygunluğu araştırılmış ve bu parametrelerin puanları değiştirilerek TREWS adında yeni bir erken uyarı skoru geliştirilmiştir. Sonuç olarak bu yeni geliştirilen skorun, NEWS, REMS ve MEWS ile kıyaslandığında, acil servise başvuru anından itibaren 24 saat, 48 saat, 7 gün ve 30 gün içinde hastane içi mortaliteyi tahmin etmede diğerlerinden daha başarılı olduğu görülmüş (95). Her ne kadar TREWS'in kullanımı yaygınlaşmamış olsa da ilerleyen günlerde bu skor üzerine olan araştırmalar arttıkça etkinliği hakkında daha net bilgi sahibi olunacağı beklenmektedir.

TREWS'in parametrelerine bakılacak olursa, NEWS'ten farklı olarak yaş parametresinin eklendiği ve periferik oksijen saturasyonu parametresinin çıkarıldığı görülmektedir. Araştırmacılar, tüm değiştirilmiş oranlamalardaki modellemelerinde, periferik oksijen saturasyonu en düşük aralıktayken bile puanlamada önem göstermediğini fark etmeleri üzerine skordan tamamen çıkarmışlardır. Bunun üzerine TREWS, toplamda 7 parametrenin 20 puan üzerinden değerlendirildiği ve 4'ün üzerindeki puanların mortalite ile ilişkilendirildiği yeni bir erken uyarı skoru olarak karşımıza çıkmaktadır. TREWS parametreleri ve hesaplanması Tablo 2.2.5.1'de gösterilmiştir (95).

Tablo 2.2.5.1 TREWS Parametreleri ve Hesaplanması

	0	+1	+2	+3
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	>110	101-110	91-100	<91
Dakika Kalp Atım Sayısı	<111	111-120	>120	
Dakika Solunum Sayısı	18-24	12-17	9-11 veya >24	<9
Vücut Sıcaklığı (°C)	>35,9		35,1-35,9	<35,1
AVPU Skalasına Göre Bilinç Durumu	A			V,P,U
Oksijen Desteği Alıyor mu?	Hayır			Evet
Yaş	<41		41-70	>70

*A: Uyanık, V: Sözel Uyarılarla Bilinç Açık, P: Ağrılı Uyarılarla Bilinç Açık, U: Yanıtsız
Toplam Skor > 4 ise artmış hastane içi mortalite riski*

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Araştırma için İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'dan onay alındı (Onay Tarihi: 02/03/2021 Sayı: E-10840098-772.02-9038). Çalışmaya, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Esenler ve Bağcılar Medipol Üniversitesi Hastanelerine 11/03/2020-01/01/2021 tarihleri arasında başvuran, klinik ve radyolojik olarak COVID-19 olarak değerlendirilen ve SARS-CoV-2 PCR testi ile COVID-19 tanısı doğrulanan, hastaneye yatışı yapılarak takip edilen 18 yaş ve üzeri olan hastalar dahil edildi. İlk değerlendirme sonrası yoğun bakıma yatan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak COVID-19 hastalarında 30 gün içinde hastane içi ölüm görülmesi, sekonder sonlanım noktası olarak da COVID-19 hastalarının ilk 15 gün içinde yoğun bakıma transfer edilmesi kabul edildi.

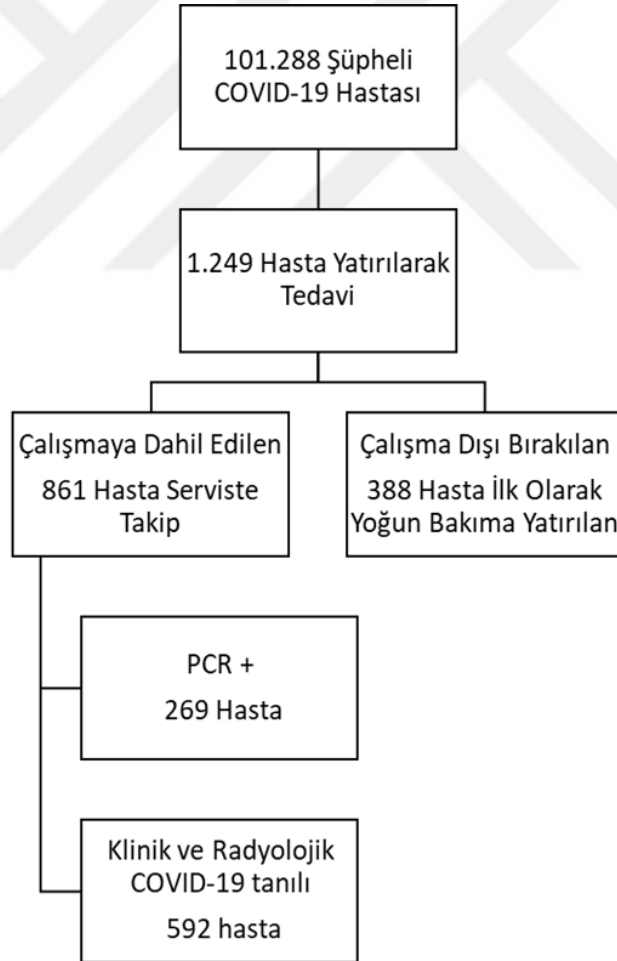
Hastaların demografik verilerine (cinsiyet, yaş), yatışın ilk günü vital değerlerine (tansiyon, saturasyon, nabız, ateş, oksijen desteği alıp almadığı, AVPU skalasına göre bilinç durumu) hastanenin Elektronik Hasta Bilgi Yönetim Sisteminden (Pusula HBYS, Pusula Kurumsal İş Çözümleri) ulaşıldı. Retrospektif olarak elde edilen verilerden erken uyarı skorları (NEWS, MEWS, REMS, q-SOFA, TREWS) hesaplandı ve bu skorların hastaların sonlanımını (15 gün içinde yoğun bakım transferi, 30 gün içinde hastane içi ölüm durumu) öngörmedeki etkinlikleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Demografik verilerde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Ortanca, Standart sapma) yanı sıra iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U ve Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin dağılım özelliklerini tespit etmek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Bağımsız gruplar içerisinde normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Student's-t independent testi kullanıldı. Değişkenlerin 30 gün içinde ölümü ve 15 gün içinde yoğun bakım transferini öngörme durumunu belirlemek için eğri altında kalan alan (EAKA) hesaplamaları yapıldı ve bunun için ROC (Receiver Operating Characteristic: Alıcı işletim karakteristiği) analizi kullanıldı. Değişkenlerin eşik değerini belirlemek için Youden İndeksinden yararlanıldı. Her bir skorun COVID-19 sonlanımını öngörme açısından karşılaştırması için ise ROC Comparison (karşılaştırma) testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS 22.0. (SPSS, IBM, Armonk, NY), Microsoft Office Excel 2016 (MSO, 2016) ve MedCalc 20.0 (MedCalc Software Ltd, Belçika) programları ile analiz edildi.

4. BULGULAR

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Esenler ve Bağcılar Medipol Üniversitesi Hastanelerinde 11/03/2020-01/01/2021 tarihleri arasında toplam 101.288 kişi COVID-19 şüphesi ile klinik olarak, radyolojik olarak ve SARS-CoV-2 PCR testi ile değerlendirilmiştir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'nin önerilerine göre bu hastalardan 1.249'u COVID-19 açısından doğrulanmış veya klinik COVID-19 hastası olarak kabul edilip hastanede yatırılarak takip edilmiştir. Bu hastaların 388'i hastaneye ilk başvuru sonrası doğrudan yoğun bakıma yatırıldığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan % 31.24 (n=269)'ünün SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olarak tespit edilmiştir. Diğer % 68.76 (n=592)'sı ise ilk değerlendirme sonrası klinik ve radyolojik olarak COVID-19 hastası kabul edilmiştir. (Şekil +)

Şekil 4.1 Hasta Sayıları



4.1.DEMOGRAFİK VERİLERE GÖRE COVID-19 SONLANIM DURUMU

Çalışmaya dahil edilen 861 hastadan % 61.7 (n=531)'si erkek, % 38.3 (n=330)'ü kadındır. Hastaların yaş ortalaması 57.84 ± 15.58 (19-114) 'dir.

Çalışmaya dahil edilen 861 hastanın % 8.2 (n=71)'sinde 30 gün içinde ölüm meydana gelirken % 10.9 (n=94) 'u, 15 gün içinde yoğun bakıma transfer edilmiştir(Tablo 4.1.1).

Tablo 4.1.1 Hastaların 30 Gün İçinde Ölüm ve 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Oranı

YB'a Transfer ve Ölüm Durumu	30 Gün İçinde Ölüm Olan		30 Gün İçinde Ölüm Olmayan		Toplam		15 Gün İçinde YB'a Transfer Olan		15 Gün İçinde YB'a Transfer Olmayan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
	71	8.2	790	91.8	861	100.0	94	10.9	767	89.1	861	100.0

YB: Yoğun Bakım

15 gün içinde yoğun bakıma transfer edilen 94 hastanın % 67 (n=63)'sinde 30 gün içinde ölüm görülürken yoğun bakım transferi olmayan 767 hastanın % 1.1 (n=8) 'inde ölüm görülmüştür. 15 gün içinde yoğun bakıma transferi olan hastalarla, yoğun bakım transferi olmayan hastaların 30 gün içindeki ölüm oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır($p < 0.0001$)(Tablo 4.1.2).

Tablo 4.1.2 Hastaların 15 Gün İçinde Yoğun Bakım Transferine Göre 30 Gün İçinde Ölüm Durumu

		30 Gün İçinde Ölüm Oldu Mu?				Toplam		p
		Evet		Hayır		n	%	
		n	%	n	%			
15 Gün İçinde YB'a Transfer Edildi Mi?	Evet	63	67.0	31	33.0	94	100.0	<0.0001
	Hayır	8	1.1	759	98.9	767	100.0	

YB: Yoğun Bakım

4.1.1. Demografik Verilere Göre 30 Gün İçinde Ölüm Durumu

30 gün içinde ölüm görülen 71 hastanın % 69 (n=49) 'u erkek % 31 (n= 22)'i kadındır. Cinsiyet ile 30 gün içerisindeki ölüm oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,184)(Tablo 4.1.1.1).

Tablo 4.1.1.1 Hastaların 30 Gün İçinde Ölüm Oranına Göre Cinsiyet Dağılımı

30 Gün İçinde Ölüm Oldu Mu?	Cinsiyet				Toplam		P
	Erkek		Kadın		n	%	
	n	%	n	%			
Evet	49	69.0	22	31.0	71	100.0	0.184
Hayır	482	61.0	308	39.0	790	100.0	

30 gün içinde ölüm görülen 71 hastanın yaş ortalaması 68.72±SS iken, ölüm görülmeyen 790 hastanın yaş ortalaması 56.87±SS'dir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.0001)(Tablo 4.1.1.2).

Tablo 4.1.1.2 Hastaların 30 Gün İçinde Ölüm Durumuna Göre Yaş Ortalamaları

30 Gün İçinde Ölüm Oldu mu?	Yaş					p
	Ortalama	Ortanca	En Düşük	En Yüksek	Standart Sapma	
Evet	68,72	68	33	88	11.799	<0.0001
Hayır	56,87	57	19	114	15.507	

4.1.2. Demografik Verilere Göre 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumu

15 gün içinde yoğun bakıma transfer edilen 94 hastanın % 72 (n=68)'si erkek iken % 28 (n=26)'i kadındır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.024)(Tablo 4.1.2.1).

Tablo 4.1.2.1 Hastaların 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Yatış Oranına Göre Cinsiyet Dağılımı

15 Gün İçinde YB'a Transfer Edildi Mi?	Cinsiyet				Toplam		p
	Erkek		Kadın		n	%	
	n	%	n	%			
Evet	68	72.3	26	27.7	94	100.0	0.024
Hayır	463	60.4	304	39.6	767	100.0	

YB: Yoğun Bakım

15 gün içinde yoğun bakıma transfer edilen 94 hastanın yaş ortalaması $66,54 \pm SS$ iken, yoğun bakıma transfer edilmeyen 767 hastanın yaş ortalaması $56,78 \pm SS$ 'dir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.0001$)(Tablo 4.1.2.2).

Tablo 4.1.2.2 Hastaların 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumuna Göre Yaş Ortalamaları

15 Gün İçinde YB'a Transfer Edildi mi?	Yaş					p
	Ortalama	Ortanca	En Düşük	En Yüksek	Standart Sapma	
Evet	66.54	68	28	90	13.786	<0.0001
Hayır	56.78	57	19	114	15.455	

YB: Yoğun Bakım

4.2. VİTAL DEĞERLER ve FİZYOLOJİK ÖLÇÜMLERE GÖRE COVID-19 SONLANIM DURUMU

Hastaların servise ilk yatış anında değerlendirilen ve kaydedilen değerler dakika solunum sayısı, dakika kalp atım sayısı, vücut sıcaklığı ($^{\circ}C$), periferik oksijen saturasyonu (%), sistolik ve diyastolik kan basıncı (mmHg), GKS puanı, AVPU skalasına göre bilinç durumu ve oksijen desteği alıp almadığıdır.

4.2.1. Vital Değerler ve Fizyolojik Ölçümlere Göre 30 Gün İçinde Ölüm Durumu

30 gün içinde ölüm görülen grupta görülmeyen grubun servise ilk yatış anındaki saturasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$)(Tablo 4.2.1.1). Bu grupların bilinç düzeyleri, GKS ve AVPU skalası üzerinden karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak fark anlamlıdır ($p=0.006$)(Tablo 4.2.1.1).

Dakika solunum sayısı, dakika kalp atım sayısı, ateş, sistolik kan basıncı ve ortalama arteriyel basınç değişkenlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.2.1.1).

30 gün içinde COVID-19 nedeniyle ölüm görülen grupta, görülmeyen grubun vital değerler ve bilinç durumuna göre karşılaştırılması Tablo 4.2.1.1 ve Tablo 4.2.1.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.1.1 Hastaların Fizyolojik Ölçüm ve Bilinç Durumuna Göre 30 Gün İçinde Ölüm Durumu

	30 Gün İçinde Ölüm Görülen					30 Gün İçinde Ölüm Görülmeyen					p
	Ortalama	Ortanca	En Düşük	En Yüksek	Standart Sapma	Ortalama	Ortanca	En Düşük	En Yüksek	Standart Sapma	
Dakika Solunum Sayısı	20.183	20	15	29	1.9147	19.733	20	15	38	1.6456	0.064*
Dakika Kalp Atım Sayısı	87.577	85	50	142	16.2161	85.472	84	22	150	14.5974	0.249**
Vücut Sıcaklığı (°C)	36.989	36.8	36.0	40.0	0.8302	37.020	36.8	35.3	40.3	0.7776	0.747**
Saturasyon (%)	93.718	95	72	100	5.2866	95.416	96	75	100	3.2289	0.002*
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	129.352	130	63	190	20.5378	128.816	127	69	205	17.5243	0.808**
Ortalama Arteriyel Basınç (mmHg)	90.845	92.0	46.3	130.0	14.1589	92.880	92.3	47.7	133.3	12.1759	0.184**
GKS Puanı	14.93	15	13	15	0.3515	14.991	15	13	15	0.1064	0.006*
AVPU Skalasına Göre Bilinç Durumu		A	V	A			A	V	A		0.006*

GKS: Glasgow Koma Skalası A: Uyanık V: Sözel Uyarılarla Bilinç Açık * Mann-Whitney U Test **Student's-t test

Servise yatış anında oksijen desteği alan 219 hastanın % 16.9'unda (n=37) 30 gün içinde ölüm görülürken, servise yatış esnasında oksijen desteği ihtiyacı olmayan 642 hastanın % 5.3'ünde (n=34) 30 gün içinde ölüm gözlenmiştir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.0001)(Tablo 4.2.1.2).

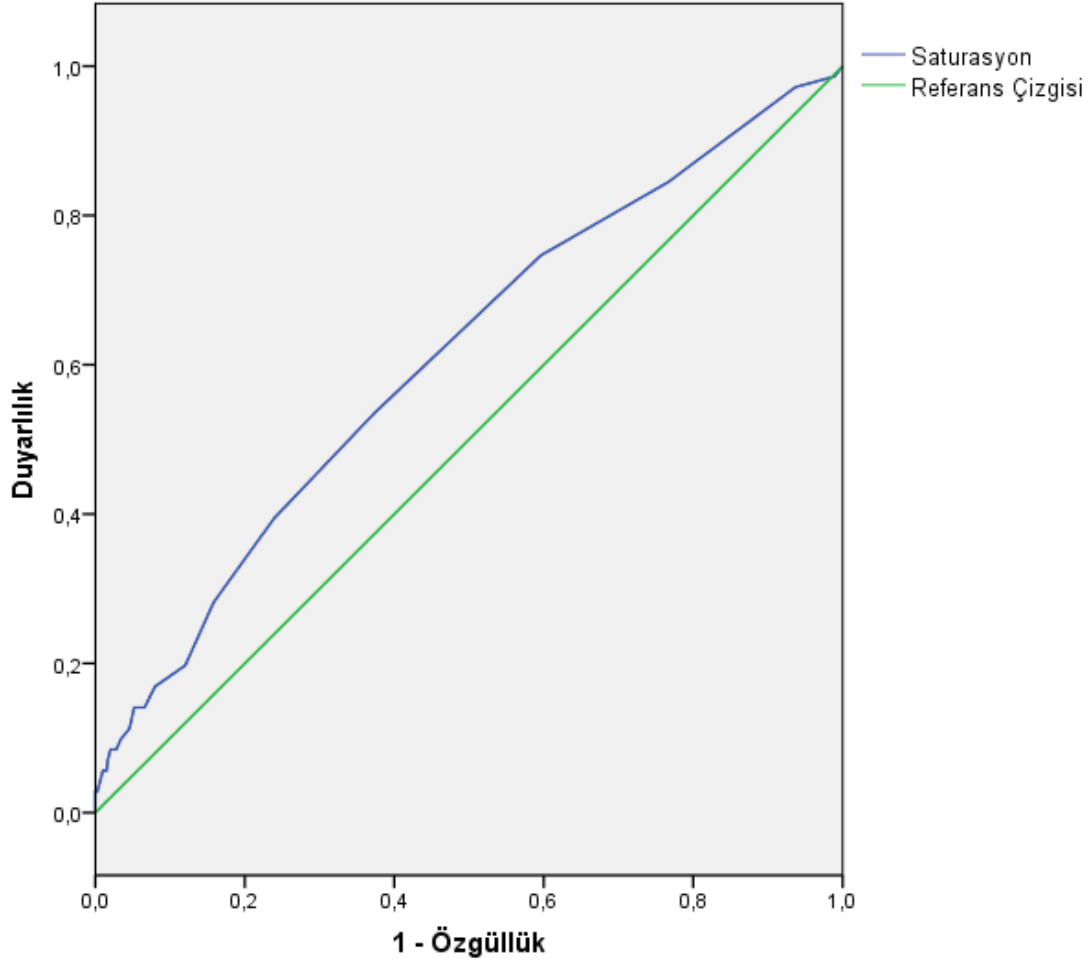
Tablo 4.2.1.2 Hastaların Oksijen Desteği Alma Durumuna Göre 30 Gün İçinde Ölüm Durumu

Oksijen Desteği Alıyor mu?	30 gün içinde ölüm görüldü mü?				Toplam		p
	Evet		Hayır		n	%	
	N	%	n	%			
Evet	37	16.9	182	83.1	219	100.0	<0.0001
Hayır	34	5.3	608	94.7	642	100.0	

Hastaların 30 gün içinde ölüm durumunu tahmin etme gücü açısından saturasyon değerleri ROC analizi ile incelendiğinde % 95 güven aralığında (GA) EAKA 0.610 (0.540-

0.680) olarak tespit edilmiş olup $p=0.002$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (Şekil 4.2.1.1)(Tablo 4.2.1.3).

Şekil 4.2.1.1 Saturasyon Değerlerinin 30 Gün İçinde Ölümü Öngörme Açısından Eğri Altında Kalan Alanı



Tablo 4.2.1.3 Saturasyon Değerinin 30 Gün İçinde Ölümü Öngörme Açısından ROC Analizi

Vital Değer	% 95 GA'nda EAKA (alt sınır-üst sınır)	Standart Hata	p	Eşik Değer	Youden İndeks
Saturasyon	0.610 (0.540-0.680)	0.036	0.002	<96	0.162

GA: Güven Aralığı

EAKA: Eğri Altında Kalan Alan

Çalışmaya dahil edilen hastaların saturasyon değerleri ve 30 gün içinde ölüm durumu ROC analizi ile incelendiğinde eşik değer olarak Youden İndeksi en yüksek değer 96 olarak tespit edildi (Tablo 4.2.1.3). Bu eşik değere göre hastalar tekrar incelendiğinde, saturasyon değeri 96'dan düşük olan 333 hastanın % 11.4'ünde (n=38) 30 gün içinde ölüm gözlenirken, saturasyon değeri 96'ya eşit veya daha yüksek olan 528 hastanın % 6.3'ünde (n=33) 30 gün içinde ölüm gözlenmiştir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.007$)(Tablo 4.2.1.4).

Tablo 4.2.1.4 Saturasyonun 96 Eşik Değerine Göre Hastaların 30 Gün İçinde Ölüm Durumu

	30 gün içinde ölüm görüldü mü?				Toplam		p
	Evet		Hayır		n	%	
	n	%	n	%			
Saturasyon < 96	38	11.4	295	88.6	333	100.0	0.007
Saturasyon ≥ 96	33	6.3	495	93.8	528	100.0	

Saturasyon değeri 96 eşik değerinde 30 gün içinde ölümü öngörmek için tanısal test olarak kullanılması durumunda duyarlılık % 53.5, özgüllük % 62.7 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değeri % 11.41, negatif prediktif değer ise % 93.75 olarak bulunmuştur. Ancak saturasyon değerinin farklı eşik değerlerde duyarlılığı % 1.4'ten % 98.6'ya kadar değişirken, özgüllük değeri % 1.1'den % 99.9'a kadar değişebilmektedir (Tablo 4.2.1.5).

Tablo 4.2.1.5 Saturasyon Değerinin 30 Gün İçinde Ölüm Durumunu Öngörme Testi Olarak Özellikleri

Vital Değer	Eşik değer	% Duyarlılık(min-max)	% Özgüllük(min-max)	%PPD	%NPD
Saturasyon	<96	53.5 (1.4-98.6)	62.7 (1.1-99.9)	11.41	93.75

Min: En düşük Max: En yüksek PPD: Pozitif Prediktif Değer NPD: Negatif Prediktif Değer

4.2.2. Vital Değerler ve Fizyolojik Ölçümlere Göre 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumu

15 gün içinde yoğun bakım transferi olan gruba yoğun bakım transferi olmayan grubun servise ilk yatış anındaki saturasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.001)(Tablo 4.2.2.1). Bu grupların bilinç düzeyleri, GKS ve AVPU skalası üzerinden karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak fark anlamlıdır (sırasıyla p=0.029-p=0.030)(Tablo 4.2.2.1).

Dakika solunum sayısı, dakika kalp atım sayısı, vücut sıcaklığı, sistolik kan basıncı ve ortalama arteriyel basınç değişkenlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir(Tablo 4.2.2.1).

15 gün içinde yoğun bakım transferi olan hastalarla yoğun bakım transferi olmayan hastaların vital değerler ve bilinç durumu açısından karşılaştırılması Tablo 4.2.2.1 ve Tablo 4.2.2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.2.1 Hastaların Fizyolojik Ölçüm ve Bilinç Durumuna Göre 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumu

	15 Gün İçinde Yoğun Bakım Transferi Olan					15 Gün İçinde Yoğun Bakım Transferi Olmayan					p
	Ortalama	Ortanca	En Düşük	En Yüksek	Standart Sapma	Ortalama	Ortanca	En Düşük	En Yüksek	Standart Sapma	
Dakika Solunum Sayısı	20.213	20	15	38	2.9215	19.716	20	15	32	1.4417	0.327*
Dakika Kalp Atım Sayısı	86.702	85	40	150	16.8337	85.516	84	22	150	14.4683	0.462**
Vücut Sıcaklığı (°C)	37.047	36.9	36.0	40.0	0.7923	37.014	36.8	35.3	40.3	0.7808	0.700**
Saturasyon (%)	93.447	95	72	100	5.7765	95.501	96	75	100	3.0043	0.001*
Sistolik Kan Basıncı (mmhg)	129.564	130	63	190	19.5182	128.774	127	69	205	17.5662	0.685**
Ortalama Arteriyel Basınç (mmhg)	91.734	92.167	46.3	130	13.6655	92.832	92.3	47.7	133.3	12.1890	0.416**
GKS Puanı	14.947	15	13	15	0.3048	14.991	15	13	15	0.1079	0.029*
AVPU Skalasına Göre Bilinç Durumu		A	V	A			A	V	A		0.030*

GKS: Glasgow Koma Skalası A: Uyanık V: Sözel Uyarılarla Bilinç Açık * Mann-Whitney U Test **Student's-t test

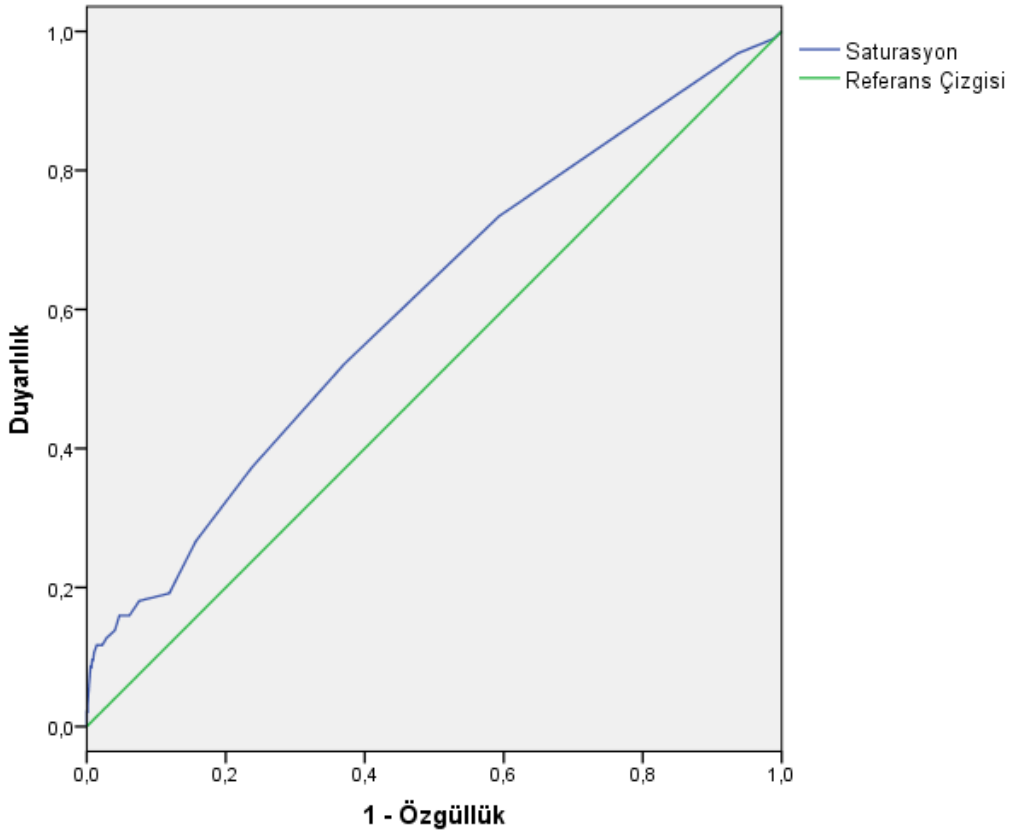
Servise yatış anında oksijen desteği alan 219 hastanın % 18.7'sinde (n=41) 15 gün içinde yoğun bakıma transfer gerçekleştirirken, servise yatış esnasında oksijen desteği ihtiyacı olmayan 642 hastanın % 8.3'ünde (n=53) 15 gün içinde yoğun bakıma transfer gerçekleşmiştir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.0001)(Tablo 4.2.2.2).

Tablo 4.2.2.2 Hastaların Oksijen Desteği Alma Durumuna Göre 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumu

Oksijen Desteği Alıyor mu?	15 Gün İçinde Yoğun Bakım Transferi Oldu mu?				Toplam		p
	Evet		Hayır		n	%	
	n	%	N	%			
Evet	41	18.7	178	81.3	219	100.0	<0.0001
Hayır	53	8.3	589	91.7	642	100.0	

Hastaların 15 gün içinde yoğun bakıma transfer durumunu tahmin etme gücü açısından saturasyon değerleri ROC analizi ile incelendiğinde EAKA 0.607 (% 95GA 0.545-0.668) olarak tespit edilmiş olup $p=0.001$ bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (Şekil 4.2.2.1)(Tablo 4.2.2.3).

Şekil 4.2.2.1 Saturasyon Değerlerinin 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transferi Öngörme Açısından Eğri Altında Kalan Alanı



Tablo 4.2.2.3 Saturasyon Değerinin 15 Gün İçinde Yoğun Bakım Transferini Öngörme Açısından ROC Analizi

Vital Değer	% 95 GA'nda EAKA (alt sınır-üst sınır)	Standart Hata	p	Eşik Değer	Youden İndeks
Saturasyon	0.607 (0.545-0.668)	0.032	0.001	<96	0.151

GA: Güven Aralığı

EAKA: Eğri Altında Kalan Alan

Hastaların saturasyon değerleri ve 15 gün içinde yoğun bakım transfer durumu ROC analizi ile incelendiğinde eşik değer olarak Youden İndeksi en yüksek değer 96 olarak tespit edildi (Tablo 4.2.2.3). Bu eşik değere göre hastalar çapraz tablo ile tekrar değerlendirildi. Saturasyon değeri 96'dan düşük olan 333 hastanın % 14.7'sinde (n=49) 15 gün içinde yoğun bakım transferi olurken, saturasyon değeri 96'ya eşit veya daha yüksek olan 528 hastanın % 8.5'inde (n=45) 15 gün içinde yoğun bakım transferi olmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.005$)(Tablo 4.2.2.4).

Tablo 4.2.2.4 Saturasyonun 96 Eşik Değerine Göre Hastaların 15 Gün İçinde Yoğun Bakım Transfer Durumu

	15 gün içinde yoğun bakım transferi oldu mu?				Toplam		p
	Evet		Hayır		n	%	
	n	%	n	%			
Saturasyon<96	49	14.7	284	85.3	333	100.0	0.005
Saturasyon≥96	45	8.5	483	91.5	528	100.0	

Saturasyon değeri 96 eşik değerinde 15 gün içinde yoğun bakım transferini öngörmek için tanısal test olarak kullanılması durumunda duyarlılık % 52.1 bulunurken özgüllük % 63.0 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer % 14.71, negatif prediktif değer ise % 91.47 olarak bulunmuştur. Ancak saturasyon değerinin farklı eşik değerlerinde duyarlılığı % 1.1'den % 98.9'a kadar değişirken, özgüllük değeri % 1.2'den % 99.9'a kadar değişebilmektedir (Tablo 4.2.2.5).

Tablo 4.2.2.5 Saturasyon Değerinin 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumunu Öngörme Testi Olarak Özellikleri

Vital Değer	Eşik değer	% Duyarlılık(min-max)	% Özgüllük(min-max)	%PPD	%NPD
Saturasyon	<96	52.1 (1.1-98.9)	63.0 (1.2-99.9)	14.71	91.47

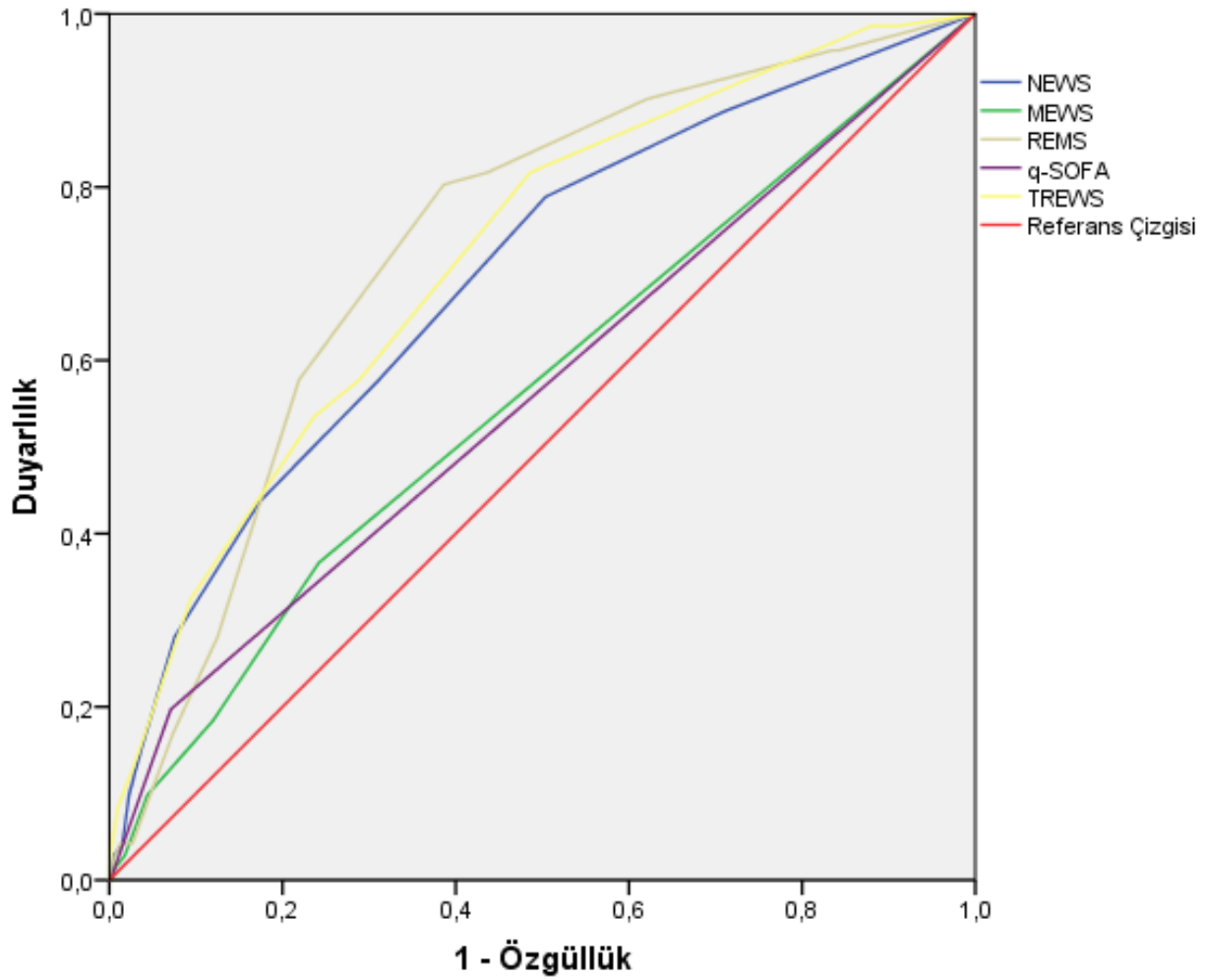
Min: En düşük Max: En yüksek PPD: Pozitif Prediktif Değer NPD: Negatif Prediktif Değer

4.3.ERKEN UYARI SKORLARINA GÖRE COVID-19 SONLANIM DURUMU

4.3.1. Erken Uyarı Skorlarının 30 Gün İçinde Ölüm ile İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen 861 hastanın erken uyarı skorları 30 gün içinde ölüm durumunu öngörme açısından ROC analizi ile incelendi. En yüksek EAKA, REMS ve TREWS için sırasıyla 0.733 (% 95GA 0.676-0.789) ve 0.719 (% 95GA 0.659-0.780) olarak tespit edildi ($p<0.0001$). NEWS için EAKA 0.694 (% 95GA 0.629-0.759) olarak tespit edilmiş olup $p<0.0001$ olarak saptandı. MEWS ve q-SOFA içinse sırasıyla EAKA 0.564 (% 95GA 0.491-0.637) ve 0.563 (% 95GA 0.488-0.638) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p=0.073$, $p=0.078$)(Şekil 4.3.1.1)(Tablo 4.3.1.1).

Şekil 4.3.3.1 Erken Uyarı Skorlarının 30 Gün İçinde Ölüm Durumunu Öngörme Açısından Eğri Altında Kalan Alanı



Tablo 4.3.1.1 Erken Uyarı Skorlarının 30 Gün İçinde Ölüm Durumunu Öngörme Açısından ROC Analizi Sonuçları

Erken Uyarı Skoru	% 95 GA'nda EAKA (alt sınır-üst sınır)	Standart Hata	p	Eşik Değer	Youden İndeks
REMS	0.733 (0.676-0.789)	0.029	<0.0001	>4	0.417
TREWS	0.719 (0.659-0.780)	0.031	<0.0001	>2	0.331
NEWS	0.694 (0.629-0.759)	0.033	<0.0001	>1	0.285
MEWS	0.564 (0.491-0.637)	0.037	0.073	-	-
q-SOFA	0.563 (0.488-0.638)	0.038	0.078	-	-

GA: Güven Aralığı

EAKA: Eğri Altında Kalan Alan

MEWS ve q-SOFA için EAKA istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı için eşik değeri belirlenmedi. REMS için 4 puanda, TREWS için 2 puanda ve NEWS için 1 puanda en yüksek Youden İndeks değeri hesaplandı ve bu değerler eşik değeri olarak kabul edildi (Tablo 4.3.1.1).

REMS skorunun 4 eşik değerinde 30 gün içinde ölüm durumunu öngörme duyarlılığı % 80.3 olarak hesaplanmış olup özgüllüğü % 61.4 bulunmuştur. TREWS>2 için duyarlılık % 81.7 iken özgüllük % 51.4 olarak hesaplanmıştır. NEWS>1 için ise duyarlılık % 78.9 olarak özgüllük ise % 49.6 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.3.1.2). REMS, TREWS ve NEWS için negatif prediktif değerler ise sırasıyla % 97.2-% 96.9-% 96.3 olarak hesaplanmıştır. Farklı eşik değerlerde erken uyarı skorlarının duyarlılık ve özgüllükleri değişmektedir (Tablo 4.3.1.2).

Tablo 4.3.1.2 Erken Uyarı Skorlarının 30 Gün İçinde Ölüm Durumunu Öngörme Testi Olarak Özellikleri

Erken Uyarı Skoru	Eşik değeri	% Duyarlılık(min-max)	% Özgüllük(min-max)	%PPD	%NPD
REMS	>4	80.3 (2.8-95.8)	61.4 (15.8-99.7)	15.7	97.2
TREWS	>2	81.7 (1.4-98.6)	51.4 (9.0-99.7)	13.1	96.9
NEWS	>1	78.9 (2.8-88.7)	49.6 (29.0-99.7)	12.3	96.3

Min: En düşük Max: En yüksek PPD: Pozitif Prediktif Değer NPD: Negatif Prediktif Değer

Hastaların 30 gün içinde ölüm durumuna göre REMS, TREWS ve NEWS puanları dağılımı Tablo 4.3.1.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.1.3 Hastaların 30 Gün İçinde Ölüm Durumuna Göre REMS, TREWS ve NEWS Puanları Dağılımı

Erken Uyarı Skoru	n	% *	30 gün içinde ölüm görülen	
			n	% **
Toplam REMS				
0	128	14.9	3	2.3
1	6	0.7	0	0.0
2	173	20.1	4	2.3
3	151	17.5	6	4.0
4	41	4.8	1	2.4
5	148	17.2	16	10.8
6	95	11.0	21	22.1
7	49	5.7	8	16.3
8	46	5.3	9	19.6
9	11	1.3	0	0.0
10	6	0.7	1	16.7
11+	7	0.8	2	28.6
Toplam TREWS				
0	72	8.4	1	1.4
1	24	2.8	0	0.0
2	323	37.5	12	3.7
3	173	20.1	17	9.8
4	44	5.1	3	6.8
5	128	14.9	15	11.7
6	62	7.2	13	21.0
7	21	2.4	4	19.0
8	9	1.0	3	33.3
9	4	0.5	2	50.0
10	1	0.1	1	100.0
Toplam NEWS				
0	237	27.5	8	3.4
1	170	19.7	7	4.1
2	167	19.4	15	9.0
3	119	13.8	10	8.4
4	88	10.2	11	12.5
5	39	4.5	9	23.1
6	16	1.9	4	25.0
7	10	1.2	4	40.0
8	9	1.0	1	11.1
9	4	0.5	2	50.0
10	2	0.2	0	0.0

*Tüm hastaların % kaçısı satırdaki skoru aldı?

**Satırdaki skoru alanların % kaçında ölüm görüldü?

Erken uyarı skorları, 30 gün içinde ölüm durumunu öngörmek adına birbiri ile karşılaştırıldığında REMS, TREWS ve NEWS; q-SOFA ve MEWS'ten daha üstün bulunmuştur ($p < 0.0001$). Ancak REMS, TREWS ve NEWS'in kendi aralarında karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Erken Uyarı Skorlarının eğri altında kalan alanlarının karşılaştırılması Tablo 4.3.1.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3.1.4 Erken Uyarı Skorlarının 30 Gün İçinde Ölüm Durumunu Öngörmeye Eğri Altında Kalan Alanlarının Karşılaştırılması

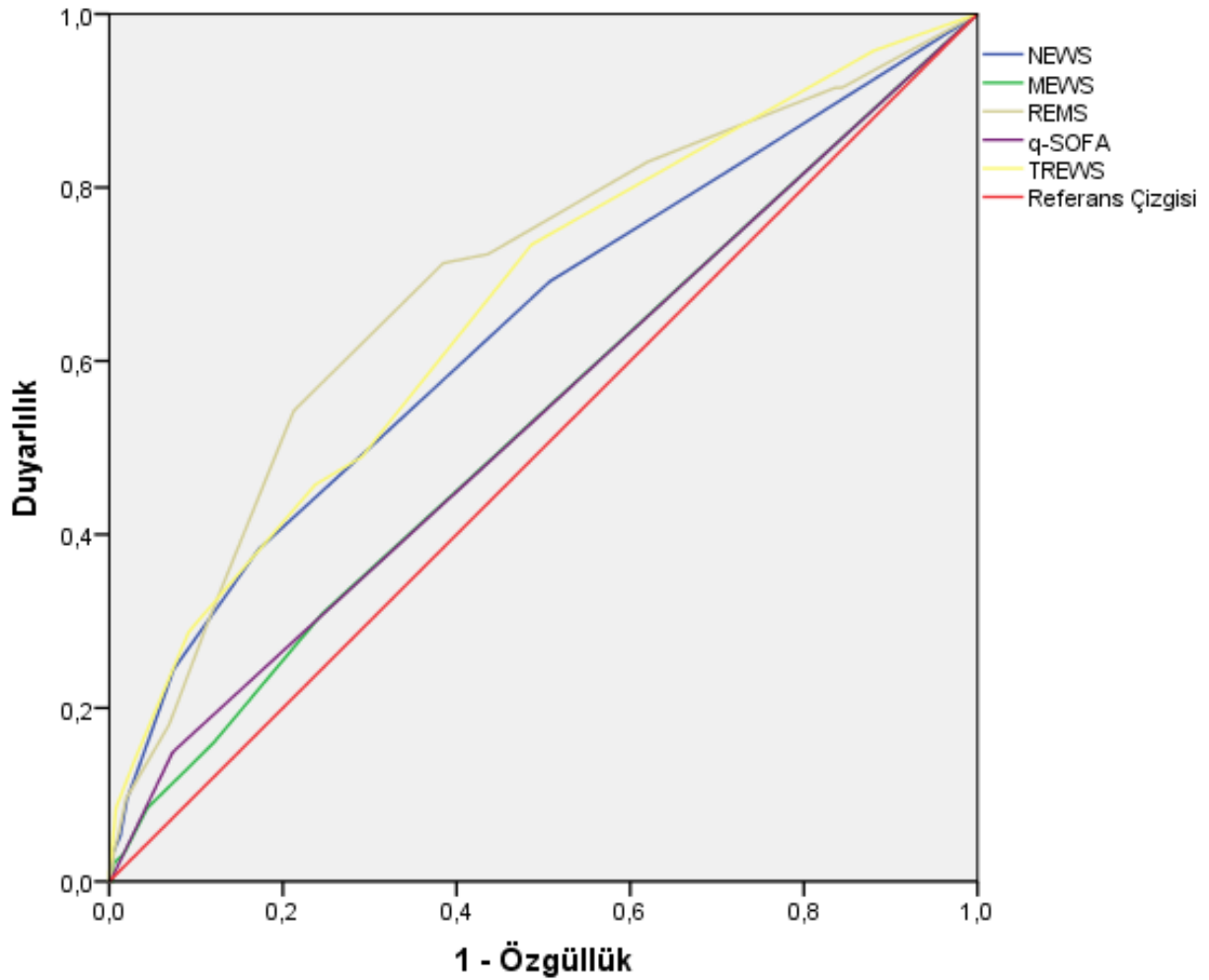
Erken Uyarı Skorları (Sırasıyla EAKA*)	EAKA* farkı	p
REMS-TREWS (0,733-0,719)	0.014	0.70
REMS-NEWS (0,733-0,694)	0.039	0.33
REMS-MEWS (0,733-0,564)	0.169	p < 0.0001
REMS-qSOFA (0,733-0,563)	0.170	p < 0.0001
TREWS-NEWS (0,719-0,694)	0.025	0.39
TREWS-MEWS (0,719-0,564)	0.155	p < 0.0001
TREWS-qSOFA (0,719-0,563)	0.156	p < 0.0001
NEWS-MEWS (0,694-0,564)	0.130	p < 0.0001
NEWS-qSOFA (0,694-0,563)	0.131	p < 0.0001
MEWS-qSOFA (0,564-0,563)	0.001	0.96

*EAKA: Eğri Altında Kalan Alan

4.3.2. Erken Uyarı Skorlarının 15 Gün İçinde Yoğun Bakım Transferi ile İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen 861 hastanın erken uyarı skorları 15 gün içinde yoğun bakıma transfer durumunu öngörme açısından ROC analizi ile incelendi. En yüksek EAKA REMS ve TREWS için sırasıyla 0.693 (% 95GA 0.633-0.752) ve 0.666 (% 95GA 0.606-0.725) olarak tespit edildi ($p < 0.0001$). NEWS için EAKA 0.637 (% 95GA 0.574-0.701) olarak tespit edilmiş olup $p < 0.0001$ olarak saptandı. MEWS ve q-SOFA içinse sırasıyla EAKA 0.534 (% 95GA 0.471-0.598) ve 0.538 (% 95GA 0.473-0.602) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p = 0.27, p = 0.23$) (Şekil 4.3.2.1) (Tablo 4.3.2.1).

Şekil 4.3.2.1 Erken Uyarı Skorlarının 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumunu Öngörme Açısından Eğri Altında Kalan Alanı



Tablo 4.3.2.1 Erken Uyarı Skorlarının 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumunu Öngörme Açısından ROC Analizi Sonuçları

Erken Uyarı Skoru	% 95 GA'nda EAKA (alt sınır-üst sınır)	Standart Hata	P	Eşik Değer	Youden İndeks
REMS	0.693 (0.633-0.752)	0.030	<0.0001	>5	0.330
TREWS	0.666 (0.606-0.725)	0.030	<0.0001	>2	0.248
NEWS	0.637 (0.574-0.701)	0.032	<0.0001	>3	0.211
MEWS	0.534 (0.471-0.598)	0.032	0.276	-	-
q-SOFA	0.538 (0.473-0.602)	0.033	0.230	-	-

GA: Güven Aralığı

EAKA: Eğri Altında Kalan Alan

MEWS ve q-SOFA için EAKA istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı için eşik değer belirlenmedi. REMS için 5 puanda, TREWS için 2 puanda ve NEWS için 3 puanda en yüksek Youden İndeks değeri hesaplandı ve bu değerler eşik değer olarak kabul edildi (Tablo 4.3.2.1).

REMS skorunun 5 eşik değerinde 15 gün içinde yoğun bakıma transfer durumunu öngörme duyarlılığı % 54.3 olarak hesaplanmış olup özgüllüğü % 78.7 bulunmuştur. TREWS>2 için duyarlılık % 73.4 iken özgüllük % 51.4 olarak hesaplanmıştır. NEWS>3 için ise duyarlılık % 38.3 olarak özgüllük ise % 82.8 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.3.2.2). REMS, TREWS ve NEWS için negatif prediktif değerler ise sırasıyla % 93.4-% 94.0-% 91.6 olarak hesaplanmıştır Farklı eşik değerlerde erken uyarı skorlarının duyarlılık ve özgüllükleri değişmektedir (Tablo 4.3.2.2).

Tablo 4.3.2.2 Erken Uyarı Skorlarının 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumunu Öngörme Testi Olarak Özellikleri

Erken Uyarı Skoru	Eşik değer	% Duyarlılık(min-max)	% Özgüllük(min-max)	%PPD	%NPD
REMS	>5	54.3 (3.2-91.5)	78.7 (15.6-99.7)	23.8	93.4
TREWS	>2	73.4 (1.1-96.8)	51.4 (9.0-99.7)	15.6	94.0
NEWS	>3	38.3 (1.1-81.9)	82.8 (28.7-99.9)	21.4	91.6

Min: En düşük

Max: En yüksek

PPD: Pozitif Prediktif Değer

NPD: Negatif Prediktif Değer

Hastaların 15 gün içinde yoğun bakıma transfer durumlarına göre REMS, TREWS ve NEWS puanları dağılımı Tablo 4.3.2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.2.3 Hastaların 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumuna Göre REMS, TREWS ve NEWS Puanları Dağılımı

Erken Uyarı Skoru	n	% *	15 Gün İçinde Yoğun Bakım Transferi Olan	
			n	% **
Toplam REMS				
0	128	14.9	8	6.3
1	6	0.7	0	0.0
2	173	20.1	8	4.6
3	151	17.5	10	6.6
4	41	4.8	1	2.4
5	148	17.2	16	10.8
6	95	11.0	22	23.2
7	49	5.7	12	24.5
8	46	5.3	8	17.4
9	11	1.3	4	36.4
10	6	0.7	2	33.3
11+	7	0.8	3	42.9
Toplam TREWS				
0	72	8.4	3	4.2
1	24	2.8	1	4.2
2	323	37.5	21	6.5
3	173	20.1	23	13.3
4	44	5.1	3	6.8
5	128	14.9	16	12.5
6	62	7.2	14	22.6
7	21	2.4	5	23.8
8	9	1.0	5	55.6
9	4	0.5	2	50.0
10	1	0.1	1	100.0
Toplam NEWS				
0	237	27.5	17	7.2
1	170	19.7	12	7.1
2	167	19.4	17	10.2
3	119	13.8	12	10.1
4	88	10.2	13	14.8
5	39	4.5	10	25.6
6	16	1.9	4	25.0
7	10	1.2	4	40.0
8	9	1.0	2	22.2
9	4	0.5	2	50.0
10	2	0.2	1	50.0

*Tüm hastaların % kaç satırdaki skoru aldı?

**Satırdaki skoru alanların % kaçında ölüm görüldü?

Erken uyarı skorları, 15 gün içinde yoğun bakıma transfer durumunu öngörmek adına birbiri ile karşılaştırıldığında REMS, TREWS ve NEWS; q-SOFA ve MEWS'ten daha üstün bulunmuştur ($p < 0.0001$). Ancak REMS, TREWS ve NEWS'in kendi aralarında karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Skorların eğri altında kalan alanlarının karşılaştırılması Tablo 4.3.2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3.2.4 Erken Uyarı Skorlarının 15 Gün İçinde Yoğun Bakıma Transfer Durumunu Öngörmede Eğri Altında Kalan Alanlarının Karşılaştırılması

Erken Uyarı Skorları (Sırasıyla EAKA*)	EAKA* farkı	p
REMS-TREWS (0,693-0,666)	0.027	0.37
REMS-NEWS (0,693-0,637)	0.056	0.13
REMS-MEWS (0,693-0,534)	0.159	p < 0.0001
REMS-qSOFA (0,693-0,538)	0.155	p < 0.0001
TREWS-NEWS (0,666-0,637)	0.029	0.27
TREWS-MEWS (0,666-0,534)	0.132	p < 0.0001
TREWS-qSOFA (0,666-0,538)	0.128	p < 0.0001
NEWS-MEWS (0,637-0,534)	0.103	p = 0.0004
NEWS-qSOFA (0,637-0,538)	0.099	p = 0.0007
MEWS-qSOFA (0,534-0,538)	0.004	0.87

*EAKA: Eğri Altında Kalan Alan

5. TARTIŞMA

2019 yılının sonlarına doğru ortaya çıkan ve ilerleyen dönemlerde tüm dünyayı etkisi altına alıp pandemi ilan edilmesine neden olan COVID-19 hastalığına dair her geçen gün yeni bir bilgi ortaya çıkmaktadır. Ancak hastalığın klinik olarak takip ve tedavi aşamasında hangi hastaların daha yakın izlenmesi gerekliliği veya hangi hasta grubunun ağır hastalık açısından daha riskli olduğunun tespiti belirsizliğini korumaktadır. Pandemi gibi çok geniş kitleleri etkileyen ve sağlık hizmeti sunumunda kaynakların uygun yönetilmesini zorlaştıran durumlarda doğru triaj yapmak ve doğru hastayı doğru kaynaklara yönlendirmek büyük önem arz etmektedir. Biz de bu çalışmamızda 30 gün içinde ölüm görülebilecek veya 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacı olabilecek COVID-19 hastalarını tespit ederek kaynakların doğru kullanılmasını sağlayacak skorları araştırdık.

COVID-19'u diğer solunum yolu enfeksiyonlarından kesin olarak ayıran spesifik bir klinik özellik yoktur (96). Her ne kadar birkaç çalışmada tat veya koku kaybının pozitif SARS-CoV-2 PCR test sonucuyla ilişkili en güçlü semptomlar olduğu öne sürülmüş olsa da genel olarak klinik bulgular diğer solunum yolu enfeksiyonları ile benzerdir (53,97,98). COVID-19 diğer solunum yolu hastalıklarından daha mortal seyretmesi ve göreceli olarak daha bulaşıcı olması nedeniyle gündemimizde önemli bir yer tutmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Gaziler Sağlık İdaresinin verilerine göre de COVID-19'lu hastaların hastanede yatarken ölme olasılığı, influenzalı hastalara göre beş kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (99). COVID-19'a bağlı ölüm oranları incelendiğinde ise ülkeden ülkeye farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Bunun sebebi olarak ülkelerin sağlık hizmeti sunum kapasitelerinin farklı olması ve kesin bir tedavi protokolü olmamasından dolayı her ülkede farklı tedavi rejimlerinin uygulanması gösterilebilir (100). Ayrıca her ülkenin tedavi protokolüne göre hastaneye yatış endikasyonları da farklılık göstermektedir. Bu durum farklı oranların çıkmasının nedeni olarak sayılabilir. COVID-19 ve mortalite oranlarına yönelik ilk geniş kapsamlı çalışmada, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi 11 Şubat 2020 tarihinde 72.314 kişinin değerlendirilmesini yayınlamıştır. Bu çalışmaya göre hastalar hafif, ciddi ve kritik olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve vaka-ölüm oranı % 2.3 olarak açıklanmıştır. Hafif ve ciddi hastalık grubunda hiç ölüm görülmediğini ve ölümlerin hepsinin kritik hasta grubundan olduğunu belirtmişlerdir. Tüm hastaların % 5'i kritik hasta olarak değerlendirilmiş olup kritik hastalarda vaka-ölüm oranı % 49 olarak bildirilmiştir (11). Daha sonrasında salgının yeni merkezi kabul edilen İtalya'da ise tüm COVID-19'a bağlı ölüm oranını % 7.2 olarak açıklanmıştır. Ayrıca tüm hastaların % 12'sinde, hastanede yatan hastalarinsa % 16'sında

yoğun bakıma yatış gerekliliği olduğu belirtilmiştir (101,102). Bunun aksine, aynı dönemde Güney Kore’de tahmini vaka-ölüm oranı % 0.9 olarak bildirilmiştir (103). New York’ta yapılan bir çalışmada ise hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaların % 14.2’sinde yoğun bakım ihtiyacı gelişirken yatırılarak tedavi edilen hastaların ölüm oranı % 21 olarak tespit edilmiştir (104). Türkiye’de ise Ekim 2020 ayında T.C. Sağlık Bakanlığının açıkladığı durum raporuna göre ölüm hızı % 2.7 olarak belirtilmiş ve hastaların % 47.5’inin hastaneye yatırılarak tedavi edildiği bildirilmiştir. Hastaneye yatırılan hastaların % 9.1’nin entübe edilerek yoğun bakım şartlarında takip edildiği ve hastanede yatırılarak tedavi edilen tüm hastaların % 94.6’sının taburcu edildiği açıklanmıştır (16). Çalışmamızda ise hastaneye yatırılarak takip edilen 18 yaş üstü 861 hastanın % 10.9’unda 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacı gelişirken % 8.2’sinde 30 gün içinde ölüm gözlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları ile T.C. Sağlık Bakanlığının açıkladığı durum raporunun sonuçları benzerlik göstermektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda 15 gün içinde yoğun bakıma transfer edilen hastaların % 67’sinde 30 gün içinde ölüm gözlenmiştir. Bu hasta grubunda mortalitenin yüksek olması literatürle benzer şekilde ağır hastalıkta mortalitenin artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda klinik veya laboratuvar onaylı hastalar analiz edilmiştir, dolayısıyla asemptomatik vakaların çoğunlukla çalışmalara dahil edilmediği için mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Bazı analizlerde ise mortalite oranlarının % 0.5 ile % 1 arasında olduğu ileri sürülmüştür (105-107). Japonya’da bir yolcu gemisinde bulunan neredeyse herkese yapılan SARS-CoV-2 PCR testi ile tarama sonucunda nüfusun yaklaşık % 19’nun test sonucun pozitif gelmesi ve test sonucu pozitif olanların % 58’inin tanı anında asemptomatik olması bu görüşleri desteklemektedir. Tanı anında asemptomatik olan ve hastaneye yatırılarak izlenen bireylerin % 77-89’unun ilerleyen zamanlarda da asemptomatik olması bu görüşün desteklenmesine neden olan bir diğer bulgudur (49).

Çalışmamızda, 30 gün içinde ölüm görülen hastaların % 69’u erkek % 31’i kadındır ancak farkın istatistiksel olarak anlamlılığı yoktur ($p=0.184$). T.C. Sağlık Bakanlığının Ekim 2020’de açıkladığı durum raporunda da, bizim çalışmamıza benzer şekilde COVID-19 nedeniyle vefat eden hastaların % 62’sinin erkek olduğu belirtilmiştir (16). Bu durum erkek hastaların daha çok hastanede yatırılarak tedavi edilmesi gerekliliğini açıklayabilir. Ancak hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalarda erkek cinsiyetin neden daha çok olduğu araştırılması gereken ayrı bir konudur. Literatüre bakıldığında, Richardson ve arkadaşlarının yaptığı, New York’taki 12 hastanede yatırılarak takip edilen 5.700 hastanın dahil edildiği bir

çalışmada hastaneye yatırılan hastaların % 603'ünün erkek cinsiyette olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 20 yaşın üzerindeki her 10 yaş aralığında erkeklerdeki ölüm oranın kadınlardan daha yüksek olduğu da belirtilmiştir (104). Yine New York'ta yapılan 5.279 SARS-CoV-2 PCR testi pozitif çıkan hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaneye yatış ve kritik hastalık açısından risk faktörleri araştırılmış. Bizim çalışmamızda da erkek cinsiyetin hem hastaneye yatış açısından hem de kritik hastalık ve mortalite açısından risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (108). Kragholm ve arkadaşlarının Danimarka'da 4.842 hasta üzerinde kritik hastalık, yoğun bakım yatışı ve mortalite açısından cinsiyet farkını araştırdığı bir diğer çalışmada ise COVID-19 enfeksiyonu olan erkeklerin tüm nedenlere bağlı ölüm, kritik hastalık ve yoğun bakım yatış riskinin kadınlardan % 50 daha fazla olduğu tespit edilmiştir (109). Benzer şekilde yapılan birçok çalışmada erkek cinsiyetin hastaneye yatış, kritik hastalık, yoğun bakım yatış ve mortalite açısından daha riskli olduğu görülmüştür (101,104,108-111). Bizim çalışmamızda her ne kadar 30 gün içinde ölüm açısından cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiş olsa da 15 gün içinde yoğun bakıma yatış açısından incelendiğinde literatür ile benzer şekilde erkek cinsiyetin daha fazla yoğun bakım ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir. 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların % 72.3'ünün erkek olduğu ve kadınlara kıyasla daha fazla yoğun bakım ihtiyacı olduğu saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.024).

COVID-19 hastalarında prognozu etkileyen bir diğer faktör de yaştır. Yaşın ilerlemesi sonucu hücresel hasarın neden olduğu moleküllerin yaşam boyu birikimiyle, fizyolojik kapasitenin ve strese sebep olan faktörlere cevabın azalması, yaşlı hastalarda beklenen bir durumdur. Bu durum, yaşlı hastaların çoğu enfeksiyöz durumda ve COVID-19 hastalığında kritik hasta olma potansiyelini arttırmaktadır (112). Ayrıca yaşla birlikte artan kalp damar hastalığı, şeker hastalığı, kanser gibi hastalıklar da çoğu enfeksiyöz hastalıkta olduğu gibi COVID-19 hastalığında da ağır hastalık ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (67,112). Her yaş grubunda COVID-19 görülebilir ancak en çok orta yaş ve üstü yetişkinler etkilenir ve yaşlı yetişkinlerin ciddi hastalığa yakalanma olasılığı daha yüksektir. Literatüre bakıldığında birçok araştırmada COVID-19'dan dolayı hastane yatışı gerekliliği, yoğun bakım yatış ihtiyacı ve mortalite; artan yaş ile ilişkili bulunmuştur. Verity ve arkadaşlarının Çin'den gelen verileri incelediği bir modelleme çalışmasında, 20-29 yaş aralığında hastaneye yatış gerekliliği % 1, 50-59 yaş aralığında % 4 olarak hesaplanırken 80 ve üzeri yaşlarda bu oran % 18 olarak hesaplanmış ve hastane yatış gerekliliğinin yaşla birlikte arttığı belirtilmiştir (70). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin bir raporunda ise tüm kohortta ölüm oranı % 2.3

olarak hesaplanırken, 70-79 yaş grubunda bu oran % 8, 80 ve üzeri yaş grubunda ise % 14.8 olarak hesaplanmıştır (11). Birleşik Krallık 'ta yapılan bir başka araştırmada ise 80 yaş ve üzerindeki bireylerin ölüm riskinin 50-59 yaş arasındaki bireylerin ölüm riskine kıyasla 20 katına çıktığı belirtilmiştir (113). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2.449 doğrulanmış COVID-19 vakası ile yapılan bir diğer çalışmada ise ölümlerin % 80'i 65 yaş ve üzeri hastalarda görülmüştür. Aynı çalışmada, hastanede yatırılarak tedavi edilen hastaların sadece % 5'i 18-34 yaş arasındaki bireylerden oluşmakta iken bu gruptaki ölüm oranı % 2.7 olarak bulunmuştur (71,72). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının açıkladığı durum raporuna göre ise, 25-49 yaş grubunda mortalite oranı % 0.30 olarak açıklanırken 80 ve üzeri yaş grubunda bu oran % 30.81 olarak açıklanmıştır (16). Bizim çalışmamızda, 30 gün içinde ölüm görülen grubun yaş ortalaması 68.72 iken ölüm görülmeyen grubun yaş ortalaması 56.87 olarak hesaplanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0001$). Ayrıca 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların yaş ortalaması 66.54 iken yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların yaş ortalaması 56.78 olarak bulunmuş ve fark yine istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p < 0.0001$). Bu çalışmanın sonuçlarına göre de literatürle benzer şekilde ileri yaş, kötü prognozla ilişkilendirilebilir.

Acil servislerde hemen her hastalığın primer değerlendirmesinde, muayenenin ilk kısmını vital değerlerin ölçülmesi oluşturmaktadır. COVID-19 gibi tüm dünyayı etkisi altına alan, çok sayıda kişinin etkilendiği ve mortal seyredabilen bir hastalıkta vital parametrelerin değerlendirilmesi ve buna göre uygun triajın yapılması primer bakıda büyük önem arz etmektedir. Çoğu triaj sisteminde vital değerlerinde bozukluk olan hastalar daha erken dönemde değerlendirilmektedir. Ancak COVID-19 pandemisinde bu triaj sistemlerinin kullanılmasının ne kadar uygun olduğu bir araştırma konusudur. Ateş, nefes darlığı gibi subjektif semptomların olduğu bu hastalıkta bu şikayetlerin objektif ve kaydedilebilir hali olan ateş ölçümü, saturasyon değeri, solunum sayısı gibi verilere ek olarak tansiyon ve nabız ölçümü de vital değerler içerisinde sayılmaktadır. Bu değişkenlerin ölçümü hem düşük maliyetli hem de az zaman gerektiren uygulamalarla olmaktadır. Vital değerlerin yanı sıra, eğitimli personel tarafından AVPU skalasına göre veya GKS'na göre ölçeklendirilebilen bilinç düzeyi de kısa sürede değerlendirilebilmesi sayesinde hem hastaların triajında hem de primer bakıda önemli bir yer tutmaktadır. COVID-19 pandemisinin sağlık sistemi üzerine getirdiği ekstra yükün yönetilmesinde ve kaynakların uygun kullanılması noktasında düşük maliyetli ve hızlı ölçülebilen bu değerlerin etkinliği önemli bir araştırma konusudur. Bu çalışmada da buradan yola çıkılarak, COVID-19 hastalarında 30 gün içerisinde ölüm görülme

açısından ve 15 gün içinde yoğun bakıma transfer durumunu öngörme açısından vital değerler, bilinç düzeyleri ve oksijen desteği ihtiyacı karşılaştırıldı. Her iki sonlanım noktasında da, hastaların saturasyon değerleri, GKS puanları, AVPU skalasına göre bilinç durumları ve oksijen desteği alma durumu istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi. New York'ta yapılan 5.279 hastanın dahil edildiği, hastaneye yatış ve kritik hastalık açısından risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, saturasyon değeri % 88'in altında olan hastalarda ölüm riski 2 kat artmış olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada diğer vital değerlerin ağır hastalık açısından risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir (108). Birleşik Krallık 'ta yapılan 497 COVID-19 hastası ile daha önceki dönemlerde takip edilen diğer viral pnömonili hastaların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise COVID-19 nedeniyle ölüm gözlenen grubun saturasyon değerlerinin diğer gruba kıyasla daha düşük olduğu ancak diğer vital değerler açısından anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (114). Yine New York'ta yapılan 8.770 hastanın dahil edildiği bir modelleme çalışmasında ise yaştan sonra saturasyon düşüklüğü mortalitenin en güçlü prediktörü saptanmıştır. Daha sonra sırasıyla takipne, taşikardi ve yüksek ateş COVID-19 hastalarında ölümü öngörmek için en güçlü prediktörler olarak saptanmıştır (115). Çin'de yapılan 105 yatırılarak tedavi edilen hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada ölüm görülen hastalarla görülmeyen hastaların vital değerleri karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda da her iki grubun saturasyon değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuş ve ölüm görülen grubun saturasyon değerleri ortalaması daha düşük saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda her iki grubun solunum sayıları, sistolik kan basınçları ve GKS puanları da istatistiksel olarak anlamlı fark gösterirken ateş ve nabız açısından anlamlı fark tespit edilememiş (116). Literatür incelendiğinde COVID-19 hastalarında kötü sonlanımı öngörmek için vital değerlerin araştırıldığı çokça çalışma vardır. Ancak saturasyon hariç diğer vital değerler açısından her çalışmada farklı sonuçlar bulunmuştur. Bunun nedeni olarak, seçilen hasta gruplarının farklı özelliklere sahip olması gösterilebilir. Bazı çalışmalarda sadece ayaktan takip edilen hastalar araştırılırken bazılarında ise yoğun bakım takibi yapılan hastalar üzerinde araştırma yapılmıştır. Ancak saturasyon düşüklüğü ise çoğu çalışmada mortalite ve yoğun bakım yatışı ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda benzer şekilde saturasyon değeri mortaliteyi ve yoğun bakıma yatışı öngörmeye anlamlı farklılık gösterse de ateş, tansiyon, nabız ve solunum sayısı değişkenleri açısından anlamlı fark tespit edilememiştir. Bunun üzerine çalışmamızda saturasyon değerinin 30 gün içinde ölüm veya 15 gün içinde yoğun bakıma transferi öngörmeye tanısal test olarak özelliklerini araştırmak üzere ROC analizi ile inceledik. Bunun sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilse de hem 30 gün içinde mortaliteyi öngörmeye hem de 15 gün

içinde yoğun bakım transferini öngörmeye en yüksek Youden İndeksinin 96 saturasyon değerinde saptadık. Ancak saturasyon ölçümlerinin bu aralıkta bu kadar hassas olmamasından dolayı çok güvenilir bir prediktör olduğunu düşünmüyoruz. Bununla birlikte bu çalışmada tüm hastaların ölçülen saturasyon değerleri oda havasında değildir. Oksijen desteği alan hastalarda, destek altında iken ölçülen saturasyon değeri kayıt altına alınmıştır. Ayrıca her iki sonlanım içinde bu eşik değerde hesaplanan yaklaşık % 50 duyarlılık da güvenilirliği düşürmektedir. Ancak yine bu eşik değerde her iki sonlanım için hesaplanan negatif prediktif değerler % 90 üzerinde olup kötü sonlanımı dışlamak açısından saturasyon değerinin kullanılabilir bir veri olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca saturasyon değerinin farklı eşik değerlerinde her iki sonlanım için duyarlılığın % 98'e kadar çıktığı görülmektedir ancak bu değerlerde de özgüllük düşmektedir. Sonuç olarak saturasyon değeri istenildiği takdirde farklı eşik değerlerde yüksek duyarlılık özelliklerinden faydalanılabilir veya yine farklı eşik değerde yüksek özgüllük değerinden faydalanılabilir bir değişken olarak karşımıza çıkmıştır.

Bilinç düzeyi değerlendirmesine göre yoğun bakım yatışını veya mortaliteyi öngörmek üzerine yapılan çalışmalar da ayrıca araştırılmıştır. Covino ve arkadaşlarının 334 COVID-19 hastası ile 7 gün içinde yoğun bakım yatışını veya ölümü öngörmeye erken uyarı skorlarını karşılaştırdığı bir çalışmada GKS üzerinden hastalar karşılaştırılmıştır. 7 gün içinde ölüm veya yoğun bakım yatışı görülen grupla görülmeyen grup arasında GKS açısından anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (117). Ancak Hu ve arkadaşlarının 138 hasta ile yaptığı benzer bir çalışmada GKS açısından anlamlı fark tespit edilmiştir (116). Bununla birlikte yine Hu ve arkadaşlarının 319 hasta ile yaptığı bir diğer çalışmada da hem GKS açısından hem de AVPU skalasına göre bilinç düzeyi açısından ölüm görülen ve görülmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (118). Bizim çalışmamızda da her iki sonlanım açısından gruplar arasında GKS puanları ve AVPU puanları anlamlı fark göstermiştir. Ancak bizim çalışmamız dahil bu konu ile yapılan diğer çalışmaların da retrospektif olması ve kayıtların güvenilirliği bu konu ile prospektif bir çalışma yapılması ihtiyacı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte hem GKS puanlaması hem de AVPU puanlaması, hesaplamayı yapan personelin yeterli eğitim alma durumuna göre değişkenlik gösterebilir. Ayrıca her iki puanlama sisteminde de hastaların bazal bilinç durumu dikkate alınmamaktadır. Demans, Alzheimer gibi bilinç düzeyini etkileyen durumların bu skalaların güvenilirliğini düşürdüğü unutulmamalıdır. Bu ve benzeri durumların çalışmalarda bilinç düzeyi karşılaştırmalarında farklı sonuçların çıkmasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

COVID-19 hastalarının önemli bir bölümü hafif düzeyde hastalık tablosuyla iyileşirken bir kısmında hastaneye yatmayı gerektirecek klinik hastalık, bir kısmında ise ağır hastalık ve yoğun bakım ihtiyacı görülmektedir. Ancak şu an için COVID-19'a yönelik spesifik bir tedavi bulunmamakla birlikte tedavinin temelini destek tedavisi ve komplikasyonların önlenmesi oluşturmaktadır. Nefes darlığı, ateş gibi şikayetlerin görüldüğü bu hastalıkta bu semptomlara yönelik tedavi destek tedavinin başlıca unsurlarıdır. Ayrıca T.C. Sağlık Bakanlığının önerilerine göre hastalar solunum sayısı ve saturasyon değerlerine göre klinik sınıflara ayrılmıştır. Hafif-orta seyirli pnömonisi olup solunum dakika sayısı 24 ve üzeri olan ve saturasyon değeri % 94'ten düşük olan hastalar ile ağır pnömonisi olup solunum dakika sayısı 30 ve üzeri olan, oda havasında saturasyon değeri % 91'den düşük olan hastalar ağır hasta olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen saturasyon değeri % 90'dan düşük olan hastaların da yoğun bakım transferi açısından değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir (67). Ayrıca DSÖ de hastaların ilk resüsitasyonu sırasında periferik oksijen saturasyonunu % 94 ve üzerinde tutulmasını, devam tedavisinde ise 90'nın üzerinde tutulmasını tedavi hedefi olarak önermektedir (119). Hastalığın mortal komplikasyonlarından olan ARDS gelişimi de oksijen ihtiyacının bir göstergesidir. Birçok klinik sınıflamada, artan oksijen ihtiyacı hastalığın kötü prognoz kriterleri arasında yer almaktadır. Buradan yola çıkarak biz de çalışmamızda ilk yatış anında oksijen desteği ihtiyacının olmasının 30 gün içinde mortalite veya 15 gün içinde yoğun bakıma transferi ile ilişkisini araştırdık. Sonuçlar beklenildiği gibi yatış esnasında oksijen desteği ihtiyacı olan hastalarda hem 30 gün içinde ölüm görülme oranı hem de 15 gün içinde yoğun bakıma transfer oranı oksijen desteği ihtiyacı olmayan hastalara göre daha fazlaydı. Ancak burada dikkat edilmesi gereken husus, bu çalışmada değerlendirilen oksijen desteği, servise ilk yatış esnasında oksijen tedavisine ihtiyaç durumudur. Yatışının ilerleyen dönemlerinde oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalar ilk yatış esnasında oksijen desteği almıyor olarak kabul edilmiştir. Buna rağmen her iki grup arasındaki ölüm ve yoğun bakım yatışı istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. Bu durum da literatürle benzer şekilde yatış esnasında oksijen ihtiyacının olmasının kötü prognozun güçlü bir prediktörü olduğunun göstergesidir.

COVID-19 hastaları, asemptomatik tablodan ARDS ve çoklu organ yetmezliğine kadar uzanan çok geniş bir klinik yelpaze ise prezente olabilmektedir. Bu durum hastaların klinik sınıflaması yapılırken ağır hastalık kriterlerinin belirlenmesinin önemini arttırmaktadır. Bu zamana kadar yapılan çalışmalar sonucunda ileri yaş, eşlik eden bazı komorbid hastalıklar gibi ağır hastalık kriterleri konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Ancak, ağır hastalığa

yakalanma olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemek için kullanılacak tahmin aracı arayışları da devam etmektedir. Epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerine dayalı olarak geliştirilen birkaç tahmin aracı öneren çalışmalar da mevcuttur. COVID-19 prognozunu tahmin modellerinde yer alan en sık tahmin edici türlerinin; yaşamsal belirtiler, yaş, komorbiditeler ve laboratuvar bulguları olduğu görülmektedir. Ancak bu çalışmalarını değerlendiren bir araştırmada, tahmin aracı önerilen çalışmaların çoğunda yanlışlık riski olduğunu ve hiçbirinin prospektif çalışma olmadığı veya klinik uygulamada doğrulanmadığı belirtilmiştir (120).

Bu çalışmada bazı erken uyarı skorlarının 30 gün içinde ölüm veya 15 gün içinde yoğun bakıma yatışı öngörmedeki rolleri araştırıldı. Özellikle acil servislerde ve yatan hasta katlarında kötü prognozu öngörmek için sık kullanılan NEWS, REMS, MEWS gibi skorlar araştırmaya dahil edildi. Ayrıca sepsis tanısında ve yoğun bakım yatış gerekliliğini tahmin etme konusunda konumu hala tartışmalı olan ancak hesaplaması diğerlerine nazaran daha kolay olan q-SOFA skoru da COVID-19'daki etkinliği araştırılmak üzere çalışmaya dahil edildi. Bunun yanı sıra özellikle acil servislerde kullanılmak üzere 2 yıl önce NEWS'ten yola çıkılarak geliştirilmiş TREWS skorunun da etkinliği araştırıldı. Sonuç olarak hem 30 gün içinde ölümü öngörmeye hem de 15 gün içinde yoğun bakıma transferi öngörmeye erken uyarı skorlarının performans özellikleri benzerdi. Her iki sonlanım noktası için de en iyi performansı REMS gösterdi. Daha sonra sırasıyla TREWS ve NEWS için benzer EAKA ölçümleri ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç gözlemlendi. Ancak MEWS ve q-SOFA skorları için EAKA yetersizdi ve her iki sonlanım noktasını da öngörme açısından yetersiz skorlar olarak değerlendirildi. REMS, NEWS ve TREWS her iki sonlanım için birbirleri ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmanın sonuçları literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldı. Çin'de Yan ve arkadaşlarının yaptığı 137 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada; SOFA, q-SOFA, MEWS, REMS, NEWS ve Hamilton Erken Uyarı Skorları (HEWS) herhangi bir zamanda COVID-19 nedeni ile ölümü öngörebilme performansları açısından karşılaştırılarak SOFA skoru 0.908 EAKA hesaplaması ile en yüksek performansı gösteren skor olarak tespit edilmiştir. Sonrasında ise sırasıyla REMS, NEWS, HEWS, q-SOFA ve MEWS en iyi performansları göstermiş (sırasıyla EAKA: 0.908-0.831-0.793-0.766-0.734-0.660). Ancak SOFA hesaplanması için bazı laboratuvar tetkiklerinin de yapılması gerektiğinden, hızlı uygulanabilirliği ve düşük maliyetli olması açısından REMS'i mortaliteyi öngörmeye kullanılacak bir skor olarak önermişlerdir (121). Yine Yan ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, 6 farklı erken

uyarı skoru COVID-19 nedenli ölüm durumunu öngörme özellikleri açısından karşılaştırılmış. Bu sefer çalışmadan SOFA skoru ve MEWS çıkarılmış ve yerine NEWS2 ve Standardize Edilmiş Erken Uyarı Skoru (SEWS) dahil edilmiş. Her skorun EAKA hesaplaması istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmış ve EAKA büyükten küçüğe REMS, SEWS, HEWS, NEWS, NEWS2 ve q-SOFA olarak sıralanmışlardır (122). İtalya’da Covino ve arkadaşlarının 334 COVID-19 hastasını 48 gün ve 7 gün içinde yoğun bakım yatışı ve ölüm açısından araştırdığı bir diğer çalışmada ise NEWS, MEWS, q-SOFA ve REMS karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak 7 gün içinde yoğun bakıma yatışı öngörmede q-SOFA skoru etkisiz bulunurken, 7 gün içinde ölümü öngörmede istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenerek etkin bulunmuştur. Ancak 7 gün içinde ölümü öngörmede en başarılı erken uyarı skoru yine REMS (EAKA: 0.823) iken, 7 gün içinde yoğun bakıma yatışı öngörmede ise NEWS (EAKA: 0.783) en başarılı erken uyarı skoru olarak bulunmuş ve REMS (EAKA: 0.735) için de benzer EAKA hesaplanmış. Aynı çalışmada 7 gün içinde ölümü ve yoğun bakım yatışını öngörmede en başarısız iki skor q-SOFA ve MEWS olarak tespit edilmiş (117). Covino ve arkadaşlarının çalışmasında, diğer çalışmalara göre daha fazla hasta yer alması nedeniyle daha güvenilir olduğu düşünülmektedir (117). Ancak bizim çalışmamızda toplam 861 hasta incelenmiştir ve bu sayı Covino ve arkadaşlarının çalışması da dahil olmak üzere diğer çalışmalardaki hasta sayısından daha fazladır. Bizim çalışmamızda da diğerleri ile benzer şekilde REMS ve NEWS 30 gün içinde ölümü öngörme açısından ve 15 gün içinde yoğun bakıma transferi öngörme açısından en iyi performansı göstermiştir. Ancak bu çalışmada, diğer çalışmaların aksine MEWS ve q-SOFA hem 30 gün içinde ölümü öngörmede hem de 15 gün içinde yoğun bakım transferini öngörmede yetersiz bulunmuştur. İncelenen diğer çalışmalarda da bu iki skorun tanısal test olarak performansları, diğer skorklardan hep daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada hem daha çok hasta incelenmiş olması nedeniyle hem de hastaların sonlanım noktası olarak daha geniş zaman aralığı belirlenmiş olması nedeniyle sonuçların diğer çalışmalardan daha güvenilir olduğu düşünülebilir. Ayrıca T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 erişkin hasta yönetimi kılavuzuna göre solunum sayısı 30 dan fazla olan, bilinç bozukluğu olan ve sistolik kan basıncı 90 mmHg altında olan hastaların yoğun bakım yatışı açısından değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir (67). Bu kriterleri karşılayan hastalar, MEWS ve q-SOFA skorlarından zaten yüksek puan aldıkları ve direkt olarak yoğun bakıma transfer edildikleri için doğal olarak çalışmanın dışında kalmışlardır. Bizim çalışmamızda ise hastalığın daha erken evrelerinde iken erken uyarı skorlarının prognozu öngörmedeki rolleri araştırıldığı için zaten klinik olarak ağır hastalık gelişmiş hastaların çalışma dışında bırakılması oldukça doğaldır. Bu durumlar nedeniyle COVID-19 hastalarında prognozu

öngörmede q-SOFA ve MEWS'in etkisiz olduğu düşünölmüş ve araştırma sonuçları beklenildiği gibi çıkmıştır. MEWS ve q-SOFA skorlarının ağır hastalarda prognozu öngörmedeki rolü ise ayrı bir araştırma konusudur ve bu konu hakkında bu çalışma aracılığıyla bir çıkarım yapmak doğru olmayabilir. Ancak klinik olarak henüz ağır hastalık tablosu olmayan COVID-19 hastalarında, 30 gün içinde ölümlü veya 15 gün içinde yoğun bakıma transfer durumunu öngörmek için q-SOFA ve MEWS'in kullanılmamasının daha uygun olacağı tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda kullanılan erken uyarı skorlarının hiçbirisi COVID-19 hastalarında prognozu öngörmek için geliştirilmemiştir. Ancak hemen hepsi tanı ayırt etmeksizin klinik kullanıma sunulmuştur. Hastaların buldukları klinik, hesaplamayı yapacak personel veya öngördükleri kötü klinik gidişatın süresi ile ilgili farklılıkları mevcuttur. Buradan yola çıkarak bu skorların COVID-19 prognozunu öngörmeye kullanılmalarını sağlamak için her bir skor ve her bir sonlanım için Youden İndeksi'nden yararlanılarak farklı eşik değeri hesaplanmıştır. 30 gün içinde ölümlü öngörmek için ROC analizinde anlamlı sonuç veren erken uyarı skorları olan REMS için 4 puan, TREWS için 2 puan ve NEWS için 1 puan eşik değeri olarak belirlenmiştir. 15 gün içinde yoğun bakım transferine öngörmek açısından ise REMS için 5 puan, TREWS için 2 puan ve NEWS için 3 puan eşik değeri olarak belirlenmiştir. Bu noktada her iki sonlanım noktasında farklı eşik değeri olması nedeniyle REMS ve NEWS'in kullanımının zorlaştığı düşünölebilir. Ancak TREWS, her iki durumda da aynı eşik değeri sahip olmasından dolayı hatırlanması ve hesaplaması daha kolay bir skor olarak değerlendirilebilir. Ayrıca bu skorların orijinal eşik değeri bakıldığında REMS'in net bir kesme değeri olmamakla birlikte özellikle 12-13 puandan sonra daha yüksek risk belirttiği, NEWS'in ise 4'ün üzerindeki skorlarda uyarıda bulunduğu görölmektedir (85,90). TREWS için ise 4 ve üzeri puanların artmış mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (95). Buradan yola çıkarak COVID-19 hastalarında prognozu öngörmeye TREWS'in orijinal eşik değeri daha yakın değeri etkinlik gösterdiği ve bu durumun da kullanımı kolaylaştırdığı düşünölebilir. REMS için ise her ne kadar iki sonlanım noktası için farklı eşik değeri hesaplanmış olsa da değeri yine de birbirine yakın olduğu göz ardı edilmemelidir.

Literatürde yapılan benzer araştırmalar incelendiğinde hesaplanan eşik değeri bu çalışmadaki eşik değeri eşit veya yakındır. Covino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7 gün içinde ölümlü öngörmek için REMS ve NEWS için 5 puan eşik değeri olarak hesaplanmıştır. Bu eşik değeri REMS için duyarlılık % 96.1, özgüllük % 56.8, pozitif prediktif değeri % 15.8 ve negatif prediktif değeri % 99.4 olarak hesaplanmıştır (117). Bizim

çalışmamızda da 30 gün içinde ölümü öngörmek için REMS'in eşik değeri 4 olarak hesaplanmış ve bu eşik değerinde duyarlılık % 80.3, özgüllük % 61.4 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer % 15.7, negatif prediktif değer % 97.2 olarak hesaplanmıştır. Covino ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında bu çalışmada daha düşük duyarlılık hesaplanırken özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplamaları benzer bulunmuştur. Hu ve arkadaşlarının 138 COVID-19 hastasını dahil ettikleri benzer bir çalışmada ölümü öngörme performansları açısından REMS ve MEWS kıyaslanmış ve bu çalışmada da REMS için benzer eşik değer ve benzer duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer sonuçlarını bulmuşlardır (116). NEWS içinse Covino ve arkadaşları 7 gün içinde ölümü öngörmek için eşik değeri 5 puan olarak hesaplamışlar. Bu eşik değerinde duyarlılık % 65.4, özgüllük % 80.8, pozitif prediktif değer % 22.4, negatif prediktif değer % 96.5 olarak hesaplanmış (117). Bizim çalışmamızda ise 30 gün içinde ölümü öngörmek için NEWS'in eşik değeri 1 puan olarak belirlenirken, duyarlılık % 78.9, özgüllük % 49.6, pozitif prediktif değer % 12.3, negatif prediktif değer % 96.3 olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar karşılaştırıldığında çok farklı eşik değer, duyarlılık ve özgüllük değerleri olduğu gözlenmiştir. Her iki çalışmada da eşik değer Youden İndeksi'ne göre belirlenmiştir. Youden İndeksi'ne göre eşik değer belirlenirken duyarlılık ve özgüllük toplanıp çıkan sonuçtan 1 çıkarılarak bulunan değer baz alınarak en yüksek değer eşik değer kabul edilir. Ayrıca bu tip tanısal testlerde belirlenen eşik değere göre duyarlılık ve özgüllük genellikle birbiriyle ters orantılıdır (123). Covino ve arkadaşları çalışmasında bu eşik değerdeki Youden İndeks değerini belirtmemişlerdir ancak her iki çalışmanın da duyarlılık ve özgüllük değerleri toplandığında yakın sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Covino ve arkadaşlarının çalışmasında duyarlılık bizim çalışmamızdan daha düşük bulunurken özgüllük daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak bu değerlerdeki farklılığın Youden İndeksi'nin doğasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

15 gün içinde yoğun bakıma yatışı öngörmek adına bu çalışmada REMS için eşik değer 5 hesaplanırken, duyarlılık % 54.3, özgüllük % 78.7, pozitif prediktif değer % 23.8, negatif prediktif değer % 93.4 olarak hesaplanmıştır. Covino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 7 gün içinde yoğun bakıma yatışı öngörmek için REMS'in eşik değeri 6, duyarlılık % 58.9, özgüllük % 75.5, pozitif prediktif değer % 32.7, negatif prediktif değer % 90.1 olarak hesaplanmıştır (117). Sonuçlar her iki çalışmada benzerlik göstermektedir. Ancak Covino ve arkadaşları 7 gün içinde yoğun bakıma yatışı öngörmeye NEWS'i daha üstün bulurken bizim çalışmamızda REMS daha iyi sonuç vermiştir. Ayrıca Covino ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7 gün içinde yoğun bakıma yatışı öngörmede REMS için hesaplanan EAKA değeri, NEWS'ten çok farklı değildir (REMS için EAKA:0.735 – NEWS için EAKA:0.783) (117). Bu çalışmada ise 15 gün içerisinde yoğun bakım yatışını öngörmede REMS için hesaplanan EAKA NEWS'ten daha fazladır ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (REMS için EAKA: 0.693 – NEWS için EAKA: 0.637). Bizim çalışmamızda erken uyarı skorları 15 gün içinde yoğun bakıma transfer durumu açısından değerlendirilirken Covino ve arkadaşları 7 gün içinde yoğun bakım yatışı açısından değerlendirmişlerdir (117). Sonuçların farklılık göstermesinin nedeni, sonlanım noktası için farklı sürelerin belirlenmesi olabilir. Ancak hem daha uzun sürelerde öngörmede bulunması hem de NEWS ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması nedeniyle REMS'in COVID-19 hastalarında prognozu öngörmek adına daha kullanışlı bir erken uyarı skoru olduğu düşünülebilir.

COVID-19 hastalarında 30 gün içinde ölüm durumunu öngörme testi olarak erken uyarı skorlarının kullanılması halinde duyarlılık REMS, TREWS ve NEWS için sırasıyla % 80.3-% 81.7-% 78.9 olarak hesaplanmıştır. Özgüllük ise yine sırasıyla % 61.4-% 51.4-% 49.6 olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar farklı eşik değerlerde duyarlılık % 98'e kadar çıkabilse de bu durumda da özgüllük değerleri düşmektedir. Aynı şekilde özgüllük değerleri % 99.7'ye kadar çıkabilse de bu durumda da duyarlılık değerleri düşmektedir. Bununla birlikte daha yüksek duyarlılık veya özgüllük elde etmek için eşik değer değiştirildiğinde skorun ya çok düşük puanlarını ya da çok yüksek puanlarını eşik değer olarak belirlemek gerekebilir. Bu durumda da testin kullanılabilirliği zorlaşabilir. Ancak Youden İndeksi'ne göre belirlenen eşik değerlerde erken uyarı skorlarının negatif prediktif değerleri REMS, TREWS ve NEWS için sırasıyla % 97.2-% 96.9-% 96.3 olarak hesaplanmıştır. Aynı şekilde bu skorların 15 gün içinde yoğun bakım transferini öngörme testi olarak kullanılması durumunda da negatif prediktif değerler % 93'ün üzerinde hesaplanmaktadır. Skorların bu değerleri göz önüne alındığında düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri nedeniyle klinik kullanım için yeterli olmadığı düşünülebilir ancak 3 skorun da negatif prediktif değerleri oldukça yüksektir. Bu durumda bu skorların kötü prognozu öngören bir test olarak kullanılması yerine, kötü prognozu dışlayan bir skor olarak kullanılması daha uygun olabilir. Covino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hesaplanan duyarlılık ve özgüllük değerleri benzer şekilde nispeten daha düşük olmakla birlikte negatif prediktif değerler % 90'ın üzerindedir (117). Çin'de Hu ve arkadaşlarının 319 COVID-19 hastası ile yaptığı bir diğer çalışmada ise MEWS, NEWS, NEWS2, HEWS ve SEWS'in ölüm durumunu öngörme testi olarak etkinlikleri incelenmiş.

En yüksek EAKA SEWS (EAKA:0.841) için hesaplanırken en düşük EAKA MEWS (EAKA: 0.670) için hesaplanmış ve her bir skor için negatif prediktif değerler % 97'nin üzerinde bulunmuş (118). Bu çalışmanın ve literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları göz önüne alındığında erken uyarı skorlarının COVID-19 hastalarında kötü prognozu dışlama testi olarak kullanılmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

30 gün içinde ölümü öngörmek açısından REMS, TREWS ve NEWS için EAKA sırasıyla 0.733-0.719-0.694 olarak hesaplandı ve bu skorlar birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. 15 gün içinde yoğun bakıma transfer durumunu öngörmek açısından ise REMS, TREWS ve NEWS için EAKA sırasıyla 0.693-0.666-0.637 olarak hesaplandı ve yine birbiri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilemedi. Burada dikkati çeken noktalardan birisi ise her ne kadar skorların kendi aralarında karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemese de NEWS 'ten türetilmiş bir skor olan TREWS'in EAKA ölçümlerinin her iki sonlanım noktası için de NEWS'ten daha fazla olmasıydı. Dikkati çeken bir diğer nokta ise TREWS'in puanlama kriterleri içerisinde NEWS'ten farklı olarak saturasyon değeri olmamasına rağmen bu performansı gösteriyor olmasıydı. Bununla birlikte saturasyon değerinin kendi başına her iki sonlanımı da öngörmek açısından başarılı performans göstermiş olduğu da unutulmamalıdır. Oksijen desteği alan hastaların her iki skorda aldığı puanların farklı ağırlıklandırılmış olmasının buna neden olduğu düşünülebilir. Çünkü oksijen desteği ihtiyacı olan grupla olmayan grubun her iki sonlanım noktası açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlenmiştir. Ayrıca NEWS'ten farklı olarak TREWS skorunda yaş kategorisi olması da bu farka neden olan diğer bir unsur olarak düşünülebilir. COVID-19 hastalarında ilerleyen yaşın kötü prognoz için bir risk faktörü olduğu da göz önüne alındığında TREWS bu alanda kullanılabilir bir erken uyarı skoru olarak karşımıza çıkmaktadır. Buradan hareketle, NEWS değişkenlerinin yeniden ağırlıklandırılması ile elde edilmiş bir skor olan TREWS'in COVID-19 prognozunu öngörme açısından göstermiş olduğu performansın kabul edilebilir bir düzeyde olduğu düşünülmüştür (95). Ancak, daha çok yeni bir skor olan TREWS için literatür incelendiğinde orijinal çalışma haricinde tek bir çalışma mevcuttur. Lozano ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, hastane öncesi travmatik yaralanmada ciddi advers olayları öngörmek için NEWS2, TREWS, modifiye REMS ve Prehospital İndeks karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak karşılaştırılan tüm skorlar ciddi advers olayları öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı sonuç göstermiş ancak hiç biri diğerinden üstün bulunmamıştır (124). Belirtildiği üzere daha çok yeni bir skor olan TREWS'in klinik kullanımına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç

olduğunu düşünmekle birlikte COVID-19 prognozunu öngörme açısından REMS ile birlikte TREWS'in de etkinliğinin göz ardı edilmemesi gerektiği düşünülebilir.

5.1.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle bu çalışmanın verileri pandemi sırasında bir ülkenin lokal bir alanındaki hastalarını sonuçlarını yansıtmaktadır. İkincil olarak çalışmanın verileri retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sisteminden elektronik olarak elde edilmiştir. Pandemi nedeniyle görevlendirilen (acil ve servis personeli/kıdem/spesifiklik alanı ayırtetmeksizin) tüm sağlık personellerinin kaydettikleri verilerdir Ancak vital bilgisine erişilemeyen hasta yoktur. Üçüncül olarak, çalışmaya hem SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olan hastalar hem de klinik ve radyolojik olarak COVID-19 tanısı alan tüm hastalar dahil edilmiştir. Son olarak, çalışmaya dahil edilen hastaların hastane içindeki ölüm durumu veya yoğun bakıma transfer durumu göz önüne alınmıştır. Taburcu olan hastaların 30 gün içinde başka bir sağlık kuruluşuna başvuru bilgisi veya ölüm durumu bilgisi elde edilememiştir. Sonuç olarak daha fazla erken uyarı skorunun araştırıldığı çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Hastanede yatırılarak tedavi edilen COVID-19 hastalarının % 61.7'si erkektir.
2. Hastaların yaş ortalaması 57.84 olup ortanca değer 58'dir.
3. Hastanede yatırılarak tedavi edilen COVID-19 hastalarının % 8.2'sinde 30 gün içinde ölüm gözlenmiştir
4. Hastanede yatırılarak tedavi edilen COVID-19 hastalarının % 10.9'unda yoğun bakım ihtiyacı gerekmiştir.
5. Yoğun bakım ihtiyacı gelişen COVID-19 hastalarının % 67.0'sinde ölüm gözlenmiştir
6. 30 gün içinde ölüm görülen hastaların % 69.0 'u erkek cinsiyette olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
7. 30 gün içerisinde ölüm görülen 71 hastanın yaş ortalaması 68.72 iken, ölüm görülmeyen 790 hastanın yaş ortalaması 56.87 olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
8. 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastaların % 72.3'ü erkek olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
9. 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacı olan 94 hastanın yaş ortalaması 66.54 iken, yoğun bakıma transfer edilmeyen 767 hastanın yaş ortalaması 56.78'dir ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
10. Saturasyon düşüklüğü olan hastalarda 30 gün içinde ölüm görülme ve 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacı gelişme sıklığı daha fazladır.
11. Oksijen desteği ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında 30 gün içinde ölüm görülme ve 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacı gelişme sıklığı daha fazladır.
12. GKS ve AVPU skalasından düşük puan alan hastalarda 30 gün içinde ölüm görülme ve 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacı gelişme sıklığı daha fazladır.
13. Tek başlarına dakika solunum sayısı, dakika kalp atım sayısı, sistolik kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncına göre 30 gün içinde ölüm durumu ve 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyacı tahmin edilemez.
14. Saturasyon değerinin 30 gün içinde ölüm durumunu öngörme açısından 96 eşik değerinde ROC analizinde EAKA 0.610 (% 95 GA 0.540-0.680) olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
15. Saturasyon değerinin 96 eşik değerinde 30 gün içinde ölüm durumunu öngörme testi olarak kullanılması durumunda duyarlılığı % 53.5, özgüllüğü % 62.7, pozitif prediktif değeri % 11.41 ve negatif prediktif değeri % 93.75'dir. Buradan hareketle hastalarda 30 gün içinde ölüm durumunu dışlama testi olarak kullanılması düşünülebilir.

16. Saturasyon değerinin 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyaını öngörme açısından 96 eşik değerinde ROC analizinde EAKA 0.607 (% 95 GA 0.545-0.668) olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
17. Saturasyon değerinin 96 eşik değerinde 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyaını öngörme testi olarak kullanılması durumunda duyarlılığı % 52.1, özgüllüğü % 63.0, pozitif prediktif değeri % 14.71 ve negatif prediktif değeri % 91.47'dir. Buradan hareketle hastalarda 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyaı durumunu dışlama testi olarak kullanılması dŐnlebilir
18. Erken uyarı skorlarının 30 gün içinde ölümü öngörme testi olarak kullanılması durumunda en iyi performansı 0.733 EAKA (% 95 GA 0.676-0.789) ile REMS sergiledi
19. 30 gün içinde ölüm durumunu öngörme testi olarak REMS'ten sonra 0.733 EAKA (% 95GA 0.676-0.789) ile TREWS ve 0.719 EAKA (% 95GA 0.659-0.780) ile NEWS en başarılı testler olarak gözlendi.
20. Erken uyarı skorlarının 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyaını öngörme testi olarak kullanılması durumunda en iyi performansı 0.693 EAKA (% 95 GA 0.633-0.752) ile REMS sergiledi.
21. 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyaını öngörme testi olarak REMS'ten sonra 0.666 EAKA (% 95GA 0.606-0.725) ile TREWS ve 0.637 EAKA (% 95GA 0.574-0.701) ile NEWS en başarılı testler olarak gözlendi.
22. 30 gün içinde ölüm durumunu ve 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyaını öngörme testi olarak MEWS ve q-SOFA yetersiz bulundu.
23. REMS, TREWS ve NEWS, 30 gün içinde ölüm durumunu ve 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyaını öngörme testi olarak birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.
24. REMS, TREWS ve NEWS'in hem 30 gün içinde ölüm durumunu öngörme testi olarak hem de 15 gün içinde yoğun bakım ihtiyaını öngörme testi olarak kullanılması durumunda hepsi için % 90'nın üzerinde negatif prediktif değer hesaplandı. Buradan hareketle erken uyarı skorlarının hastalarda kötü prognozu dışlama testi olarak kullanılabileceği dŐnld.
25. NEWS'ten türetilen ve daha çok yeni bir skor olan TREWS'in istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da NEWS'ten daha üstün performans sergiledi.

7. KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bilimsel Danışma Kurulu.(2020). Covid-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji Ve Tanı.
2. WHO. A timeline of WHO's response to COVID-19 in the WHO European Region. A timeline of WHO's response to COVID-19 in the WHO European Region. (2021) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339983> (Erişim Tarihi: 14.06.2021)
3. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. QJM. 2001;94(10):521-526.
4. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015;1282:1-23.
5. Çiçek C. Epidemiyoloji. Çiçek C editör. Mikrobiyoloji ve Covid-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2020;1-6.
6. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92(4):424-432.
7. WHO, World Health Organization. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 – 7 August 2003. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/232250> (Erişim Tarihi: 12.05.2021)
8. World Health Organization. "Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/> (Erişim Tarihi: 12.05.2021)
9. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology. 2018;23(2):130-137.
10. Alexander E. Gorbalenya, Susan C. Baker, Ralph S. Baric, Raoul J. de Groot, Christian Drosten, Anastasia A. Gulyaeva, Bart L. Haagmans, Chris Lauber, Andrey M Leontovich, Benjamin W. Neuman, Dmitry Penzar, Stanley Perlman, Leo L.M. Poon, Dmitry Samborskiy, Igor A. Sidorov, Isabel Sola, John Ziebuhr. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. Nature Microbiology 2020.02.07.937862;
11. 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.

12. WHO. Coronavirus Disease (COVID-2019) situation reports. URL: <https://www.who.int/> (Erişim Tarihi: 12.05.2021)
13. Issever H, Issever T, Oztan G. Epidemiology of COVID-19. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): 1-13
14. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 Bilgilendirme Sayfası. URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 05.04 2021)
15. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/>. (Erişim Tarihi: 05.042021)
16. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Haftalık Durum Raporu, 19/10/2020 – 25/10/2020, Türkiye. 2020. URL: <https://covid19.saglik.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 12.04.2021)
17. İnkaya AÇ. SARS-CoV-2: Mikrobiyolojik Özellikler ve Hastalığın İmmünpatogenezi. İskit AT, Tanrıöver MD, Uzun Ö Editör. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Covid-19 Pandemi Raporu (20 Mart-20 Kasım 2020). 1. Baskı. Ankara: Hacettepe İç Hastalıkları Derneği, 2021;15-23
18. Tanrıverdi ES, Yakupoğulları Y, Otlı B. Covid-19 Etkenin Özellikleri. Çiçek C editör. Mikrobiyoloji ve Covid-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2020;7-14
19. Deniz M, İnkaya AÇ. COVID-19: İmmün Patogenez. Flora 2020;25(28.05.2020)
20. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses. 2020;12(4):372.
21. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. J Thromb Thrombolysis. 2021;51(4):1107-1110.
22. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R ve ark. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-1418.
23. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. Transl Res. 2020
24. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W ve ark. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(17):e38.
25. Sancak B. COVID-19'un Bulaşma Yolları. . Çiçek C editör. Mikrobiyoloji ve Covid-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2020;15-21.
26. Bahl P, Doolan C, de Silva C, Chughtai AA, Bourouiba L, MacIntyre CR. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? J Infect Dis. 2020;jiaa189.

27. Anderson EL, Turnham P, Griffin JR, Clarke CC. Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health. *Risk Anal.* 2020;40(5):902-907.
28. Seto WH. Airborne transmission and precautions: facts and myths. *J Hosp Infect.* 2015;89(4):225-228.
29. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L ve ark. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1583-1591.
30. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M, Palmisani J, Di Gilio A, Piscitelli P, Miani A. Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(8):2932.
31. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567.
32. Ren SY, Wang WB, Hao YG, Zhang HR, Wang ZC, Chen YL, Gao RD. Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments. *World J Clin Cases.* 2020;8(8):1391-1399.
33. Panigrahi SK, Pathak VK, Kumar MM, Raj U, Priya P K. Covid-19 and mobile phone hygiene in healthcare settings. *BMJ Glob Health.* 2020;5(4):e002505.
34. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J ve ark. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):434-435.
35. Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J, Gao XZ, Qu T, Wang MY. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut.* 2020;69(6):1143-1144.
36. Fu B, Qian K, Fu X. SARS-CoV-2-Induced Vomiting as Onset Symptom in a Patient with COVID-19. *Dig Dis Sci.* 2020;65(6):1568-1570.
37. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833.e3.
38. Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1631-1633.
39. Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. Post-donation COVID-19 identification in blood donors. *Vox Sang.* 2020;115(8):601-602.

40. T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. 9 Mart 2021 COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri. URL:<https://covid19.saglik.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 12.05.2021)
41. Alp A. SARS CoV-2 İnfeksiyonunda Tanısal Testler. İskit AT, Tanrıöver MD, Uzun Ö. Editör. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Covid-19 Pandemi Raporu (20 Mart-20 Kasım 2020). 1. Baskı. Ankara: Hacettepe İç Hastalıkları Derneği, 2021;29-34.
42. Ece G. Köroğlu M. Covid-19: Örnek Alınması, Taşınması ve Saklanması, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;1(Özel Sayı):70-75.
43. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J ve ark. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 [published correction appears in Nat Med. 2020;26(9):1491-1493]. Nat Med. 2020;26(5):672-675.
44. FDA. False Positive Results with BD SARS-CoV-2 Reagents for the BD Max System - Letter to Clinical Laboratory Staff and Health Care Providers. URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/> (Erişim Tarihi: 13.06.2021)
45. Sönmezer MÇ. COVID-19: Klinik Tanı ve Hastalık Seyri. İskit AT, Tanrıöver MD, Uzun Ö. Editör. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Covid-19 Pandemi Raporu (20 Mart-20 Kasım 2020). 1. Baskı. Ankara: Hacettepe İç Hastalıkları Derneği, 2021;34-46.
46. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ ve ark. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720.
47. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. 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.
48. Qin J, You C, Lin Q, Hu T, Yu S, Zhou XH. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. Sci Adv. 2020;6(33):eabc1202.
49. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill. 2020;25(10):2000180.
50. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A. ve ark. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med. 2020;382(22):2081.

51. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-765.
52. Guan W-j, Liang W-h, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS. ve ark. Comorbidity and its impact on 1590 patient swith COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547.
53. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020 Ekim 20;173(8):672-675.
54. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache!. *Headache.* 2020;60(7):1415-1421.
55. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1025-1031.
56. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.
57. Qin JJ, Cheng X, Zhou F, Lei F, Akolkar G. ve ark. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertension.* 2020;76(4):1104-1112.
58. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147
59. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, Korolnik IJ. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(11):2221-2230
60. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
61. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R. ve ark. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2372-2374

62. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, Lui MM, Lee JCY, Chiu KW, Chung TW, Lee EYP, Wan EYF, Hung IFN, Lam TPW, Kuo MD, Ng MY. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E78
63. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am Coll Radiol*. 2020;17(6):701-709
64. ACR. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. 2020;22(3) URL: <https://www.acr.org/> (Erişim Tarihi: 14.06.2021)
65. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40
66. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, Pan I, Shi LB, Wang DC, Mei J, Jiang XL, Zeng QH, Eggin TK, Hu PF, Agarwal S, Xie FF, Li S, Healey T, Atalay MK, Liao WH. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology*. 2020;296(2):E46-E54
67. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. Ankara; 9.10.2020.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying medical conditions associated with high risk for severe COVID-19: Information for healthcare providers. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/> (Erişim Tarihi 05.04.2021).
69. McIntosh, Kenneth. COVID-19: Clinical features. *Ted. W. Post. UpToDate in Waltham, MA.*
70. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C. ve ark. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):669-677.
71. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343-346. Yayınlanma Tarihi 2020 Mart 27.
72. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, Solomon SD. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;9;181(3):379-81.

73. Taş Z, Kara E, İnkaya AÇ. COVID-19'un Güncel Tedavisi: Antiviral Tedavi. İskit AT, Tanrıöver MD, Uzun Ö. Editör. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Covid-19 Pandemi Raporu (20 Mart-20 Kasım 2020). 1. Baskı. Ankara: Hacettepe İç Hastalıkları Derneği, 2021;46-57.
74. Mendenhall M, Russell A, Juelich T, Messina EL, Smee DF. ve ark. T-705 (favipiravir) inhibition of arenavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):782-787.
75. WHO. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients. URL: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients> (Erişim Tarihi: 14.06.2021)
76. Karakulak EA, Büyükaşık, Y. COVID-19 Hastalarında Antikoagülan Tedavi. İskit AT, Tanrıöver MD, Uzun Ö. Editör. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Covid-19 Pandemi Raporu (20 Mart-20 Kasım 2020). 1. Baskı. Ankara: Hacettepe İç Hastalıkları Derneği, 2021;57-60.
77. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M. ve ark. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
78. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y. ve ark. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1317-1329.
79. Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G. ve ark. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1298-1306.
80. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG. ve ark. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1307-1316.
81. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033

82. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-1645.
83. Kim AY, Gandhi RT. COVID-19: Management in hospitalized adults. *Ted. W. Post. UpToDate* in Waltham, MA.
84. Çınar OE. İmmün (Konvalesan) Plazma Tedavisi İlkeleri. İskit AT, Tanrıöver MD, Uzun Ö. Editör. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Covid-19 Pandemi Raporu (20 Mart-20 Kasım 2020). 1. Baskı. Ankara: Hacettepe İç Hastalıkları Derneği, 2021;60-63.
85. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012.
86. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation*. 2013;84(4):465-470.
87. Kelly CA, Upex A, Bateman DN. Bateman. Comparison of consciousness level assessment in the poisoned patient using the alert/verbal/painful/unresponsive scale and the Glasgow Coma Scale. *Ann Emerg Med* 2004 Aug;44(2):108-13.
88. Lam TS, Mak PSK, Siu WS, Lam MY, Cheung, TF, Rainer TH. Validation of a Modified Early Warning Score (MEWS) in emergency department observation ward patients. *Hong Kong j emerg med*, 13(1), 24-30.
89. Gardner-Thorpe J, Love N, Wrightson J, Walsh S, Keeling N. The value of Modified Early Warning Score (MEWS) in surgical in-patients: a prospective observational study. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88(6):571-575.
90. Olsson T, Terent A, Lind L. Rapid Emergency Medicine score: a new prognostic tool for in-hospital mortality in nonsurgical emergency department patients. *J Intern Med*. 2004;255(5):579-587.
91. Olsson T, Lind L. Comparison of the rapid emergency medicine score and APACHE II in nonsurgical emergency department patients *Acad Emerg Med*. 2003;10(10):1040-1048.
92. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-84.
93. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC.

- Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762–774.
94. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M. ve ark. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
 95. Lee SB, Kim DH, Kim T, Kang C, Lee SH, Jeong JH, Kim SC, Park YJ, Lim D. Emergency Department Triage Early Warning Score (TREWS) predicts in-hospital mortality in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2020;38(2):203-210.
 96. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, Spijker R, Hooft L, Emperador D, Dittrich S, Domen J, Horn SRA, Van den Bruel A. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD013665.
 97. Dawson P, Rabold EM, Laws RL, Connors EE, Gharpure R, Yin S, Buono SA, Dasu T, Bhattacharyya S, Westergaard RP, Pray IW, Ye D, Nabity SA, Tate JE, Kirking HL. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;72(4):682.
 98. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek WK, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, Ten Oever J, Meijer C, Rahamat-Langendoen J, Hopman J, van der Geest-Blankert N, Wertheim H. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(16).
 99. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, Schirmer P, Garg S, Oda G, Hall AJ, Langley G, Havers FP, Holodniy M, Cardemil CV. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Ekim 23;69(42):1528-1534.
 100. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L, Taylor DDH. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes, March-July 2020. *JAMA*. 2020;324(15):1562.
 101. 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.
 102. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 2020;323(16):1545.

103. KCDC. Updates on COVID-19 in Korea. March 14, 2020. <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030> (Erişim Tarihi: 14.03.2020).
104. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T. ve ark. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052.
105. WHO. Estimating mortality from COVID-19: Scientific brief, 4 August 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1> (Erişim Tarihi: 13.08.2020).
106. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Pandemic Planning Scenarios. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/> (Erişim Tarihi:28.07.2020)
107. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *Int J Infect Dis*. 2020;101:138.
108. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
109. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, Polcwiartek C, Phelps M, Andersson C, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Køber L, Schou M, Fosbøl EL. Association between male sex and outcomes of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) - a Danish nationwide, register-based study. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa924.
110. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
111. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 2020;11(1):6317.
112. Milbrandt EB, Eldadah B, Nayfield S, Hadley E, Angus DC. Toward an integrated research agenda for critical illness in aging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;15;182(8):995-1003.
113. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C. ve ark. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436

114. Pimentel MAF, Redfern OC, Hatch R, Young JD, Tarassenko L, Watkinson PJ. Trajectories of vital signs in patients with COVID-19. *Resuscitation*. 2020;156:99-106.
115. Rechtman E, Curtin P, Navarro E, Nirenberg S, Horton MK. Vital signs assessed in initial clinical encounters predict COVID-19 mortality in an NYC hospital system. *Sci Rep*. 2020;9;10(1):21545.
116. Hu H, Yao N, Qiu Y. Comparing Rapid Scoring Systems in Mortality Prediction of Critically Ill Patients With Novel Coronavirus Disease. *Acad Emerg Med*. 2020;27(6):461-468.
117. Covino M, Sandroni C, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Bocci MG, Ojetti V, Candelli M, Antonelli M, Gasbarrini A, Franceschi F. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation*. 2020;156:84-91.
118. Hu H, Yao N, Qiu Y. Predictive Value of 5 Early Warning Scores for Critical COVID-19 Patients. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020;1-8.
119. WHO. Clinical management of patients with COVID-19: Initial approach to the acutely ill patient. URL: <https://openwho.org/courses/clinical-management-COVID-19-initial-approach> (Erişim Tarihi: 14.06.2021)
120. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G ve ark. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020;369:m1328.
121. Yan L, Wang W, Luo R, Hu H. Five rapid scoring systems for predicting the mortality of severe novel coronavirus disease patient. *Am J Emerg Med*. 2020;S0735-6757(20)31110-4.
122. Yan L, Wang W, Luo R. Effectiveness of 6 Scores in Predicting the Death Risk of COVID-19. *Disaster Med Public Health Prep*. 2021;1-2.
123. YODEN WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-35.
124. Medina-Lozano E, Martín-Rodríguez F, Castro-Villamor MÁ, Escudero-Cuadrillero C, Vegas CDP, López-Izquierdo R. Accuracy of early warning scores for predicting serious adverse events in pre-hospital traumatic injury. *Injury*. 2020;51(7):1554-1560.