



COVID-19 Pandemisinde Üçüncü Basamak Bir Hastane Deneyimi

A Tertiary Care Hospital Experience During the COVID-19 Pandemic

Mine FİLİZ¹([iD](#)), Gülden YILMAZ¹([iD](#)), Gonca FİDAN¹([iD](#)), Sümeyye KÖŞGER¹([iD](#)), Ekin KADIOĞLU²([iD](#)), Ümit SAVAŞÇI¹([iD](#)), Yavuz ÇEKİLİ¹([iD](#)), Nesrin ÖCAL³([iD](#)), Deniz DOĞAN³([iD](#)), Yakup ARSLAN³([iD](#)), Gürhan TAŞKIN⁴([iD](#)), Umut KARA⁵([iD](#)), Murat KIZILGÜN⁶([iD](#)), Levent YAMANEL⁴([iD](#)), Cantürk TAŞÇI³([iD](#))

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

⁶ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Filiz M, Yılmaz G, Fidan G, Köşger S, Kadioğlu E, Savaşçı Ü ve ark. COVID-19 pandemisinde üçüncü basamak bir hastane deneyimi. FLORA 2021;26(2):257-66.

ÖZ

Giriş: COVID-19 hastalarında hastalığın ciddiyetinin erkenden tespiti hem hastalık prognozu hem de sağlık kurumlarının etkin kullanımı açısından önem taşımaktadır. Hastaların erken tanınması ve agresif destek tedavisinin sağlanması hasta yönetiminin temel noktasıdır. Bu nedenle bu çalışmada; COVID-19 tanısıyla yatırılarak izlenen hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirilmiş ve ciddi seyirde yol gösterebilecek risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: COVID-19 tanısıyla yatırılarak izlenen toplam 579 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği ve/veya tipik klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile COVID-19 tanısı konulup tedavi alan vakalar çalışmaya alınmıştır. Çalışma popülasyonu; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 hastalık şiddeti sınıflanmasına göre gruplara ayrılmıştır. Bu grupların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri karşılaştırılarak ciddi seyirli hastalık ve mortalite açısından anlamlı risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır.

Bulgular: Toplam 579 olgunun ortalama yaşı 54 ± 18.25 idi ve 321 (%55.4)'i erkekti. Hastaların 131 (%22.6)'inde ciddi seyirli hastalık saptanmıştır ve mortalite oranı %8.29 idi. Hastalarda en sık saptanan komorbiditeler; sırasıyla hipertansiyon (%31.8), diyabetes mellitus (%18.5) ve koroner arter hastalığı (%17.8) olarak bulunmuştur. Hastaneye başvuru anında en sık görülen semptomlar; öksürük (%40.7), ateş ($\geq 38^\circ\text{C}$; %33.6) ve nefes darlığı (%26.3) idi. Yaş, koroner arter hastalığı ve nefes darlığı varlığı, nötrofil sayısı, üre, CRP, ferritin, Pro-BNP, fibrinojen, IL-6 değerlerinin ciddi seyirli hastalık açısından prediktif göstergeler olduğu saptanmıştır. Bu değişkenler arasında; yaş, nefes darlığı varlığı, üre, ferritin ve Pro-BNP'nin bağımsız prediktif değişkenler olduğu ve hesaplanabilen değişkenler için eşik değerler ("cut-off point"); yaş (59.5), üre (33.5 mg/dL), ferritin (50.8 $\mu\text{g/L}$) ve Pro-BNP (881 pg/mL) olarak bulunmuştur.

Sonuç: COVID-19 hastalığında ciddi hastalık seyri açısından bazı prediktif faktörler olduğu görülmüştür. Bu faktörlerin dikkate alınarak riskin öngörülmesi; hekim ve diğer sağlık çalışanlarına yakından takip edilmesi gereken hasta grubunu saptamak, erken ve uygun tedavi ile bu hastalardaki mortalite oranlarının düşürülmesi ve sürecin uygun yönetimi açısından yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemi

Geliş Tarihi/Received: 11/02/2021 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 26/03/2021

©Telif Haklı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 11.06.2021

ABSTRACT

A Tertiary Care Hospital Experience During the COVID-19 Pandemic

Mine FİLİZ¹, Güliden YILMAZ¹, Gonca FİDAN¹, Sümeyye KÖŞGER¹, Ekin KADIOĞLU², Ümit SAVAŞCI¹,
Yavuz ÇEKİLİ¹, Nesrin ÖCAL³, Deniz DOĞAN³, Yakup ARSLAN³, Gürhan TAŞKIN⁴, Umut KARA⁵,
Murat KIZILGÜN⁶, Levent YAMANEL⁴, Cantürk TAŞCI³

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Clinic of Internal Diseases, University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³ Clinic of Chest Diseases, University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁴ Clinic of Intensive Care, University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁵ Clinic of Anesthesiology and Reanimation, University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁶ Clinic of Medical Biochemistry, University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Introduction: Early detection of the severity of COVID-19 disease is important for patient prognosis and effective use of hospital capacity. Early detection of critical patients and providing supportive treatment is the main goal of disease management. In this study, we evaluated demographic, clinical, laboratory and radiological findings in COVID-19 patients and aimed to find risk factors associated with poor prognosis.

Materials and Methods: A total of 579 cases hospitalized with the diagnosis of COVID-19 were evaluated retrospectively. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) positivity or typical clinical, laboratory and radiological findings. The study population was divided into groups according to the World Health Organization (WHO) COVID-19 disease severity classification. Significant risk factors associated with severe disease and mortality were investigated by comparing the demographic, clinical, laboratory and radiological data of these groups.

Results: Mean age of the 579 cases was 54 ± 18.25 , and 321 of them (55.4%) were male. Severe disease was detected in 131 (22.6%) patients and mortality rate was %8.29. The most common comorbidities were hypertension (31.8%), diabetes mellitus (18.5%) and coronary artery disease (17.8%), respectively. The most common symptoms at the time of admission to the hospital were cough (40.7%), fever (38°C ; 33.6%) and shortness of breath (26.3%). Age, coronary artery disease and shortness of breath, neutrophil count, urea, CRP, ferritin, Pro-BNP, fibronogen, IL-6 values were found to be predictive variables for severe disease. Age, presence of shortness of breath, urea, ferritin and Pro-BNP values were found to be independent predictive variables for severe disease, and the cut-off points were calculated for these variables (age 59.5, urea 33.5 mg/dL, ferritin 50.8 $\mu\text{g/L}$ and Pro-BNP 881 pg/mL).

Conclusion: Some predictive factors were demonstrated to detect severe disease in COVID-19 patients. It is important to predict poor prognosis based on these factors. It provides early detection of critical patients and it will be a guide for reducing mortality rates in these patients with effective treatment.

Key Words: COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemic

GİRİŞ

Koronavirüsler, Coronaviridae familyasındaki Orthocoronavirinae alt familyasından tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleri olup önemli insan ve hayvan patojenleridir. 2019 yılının son günlerinde Çin Halk Cumhuriyeti Wuhan şehrindeki Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'nda görülen bazı pnömoni olguları yeni bir koronavirüs salgını ile ilişkilendirilmiştir^[1]. Bu yeni koronavirüs şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmış ve virüsün yol açtığı klinik hastalığa da Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adı verilmiştir. COVID-19 hızla bir-

cok ülkeye yayılmış ve 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi (küresel salgın) olarak kabul edilmiştir^[2]. Tüm dünyada ilk on ay içinde COVID-19 tanısı alan 97 milyonun üzerinde olgu ve 2 milyonun üzerinde ölüm bildirilmiştir^[3]. Ülkemizde ise sayısı 2.5 milyona yaklaşan olgu ve 24000'in üzerinde ölüm görülmüştür^[4].

SARS-CoV-2 esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Hastalığın bulaşması, öncelikle infekte olmuş kişilerin solunum sekresyonlarıyla doğrudan temasla veya bu kişilerin öksürmesi, hapsirmesi yoluyla ortaya saçılabildiği solunum damlacıklarına

diğer kişilerin elleriyle temas etmesi ve sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile de olabilmektedir^[5]. Ateş, öksürük, nefes darlığı gibi semptomlar COVID-19'un en sık görülen belirtileri olmasına rağmen; COVID-19'u diğer viral solunum yolu infeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayırabilen spesifik bir klinik özellik yoktur.

COVID-19'un klinik spektrumu, asemptomatik infeksiyondan yaşamı tehdit eden şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ölüme kadar uzanmaktadır^[6,7]. Hastanın evde mi yoksa hastanede mi takip edileceği, hastanede takip edilecekse gelişmiş bir merkeze nakil ihtiyacı olup olmadığına karar verilmesi hem hastalık prognozu hem de sağlık kurumlarının etkin kullanımı açısından önem taşımaktadır. Özellikle ciddi seyir gösterebilecek hastaların erken tanınması ve agresif destek tedavisinin sağlanması hasta yönetiminin temel noktasıdır. Bu nedenlerle bu çalışmada; COVID-19 tanısıyla yatırılarak izlenen hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirilmiş ve ciddi seyirde yol gösterebilecek risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Coronavirüs hastalığı tanısı ile 18 Mart-1 Haziran 2020 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatarak tedavi edilen tüm hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastalar arasında; 18 yaş ve üzerinde olup polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği ve/veya tipik klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile COVID-19 tanısı konulup tedavi alan vakalar çalışmaya alınmıştır. PCR negatif ve/veya klinik-radyoloji negatif olan hastalar ile 18 yaş altı hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Bu olguların dosya verileri retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışma popülasyonu; DSÖ COVID-19 hastalık şiddeti sınıflanmasına göre gruplara ayrılmıştır^[8]. Pnömoni veya hipoksi kanıtı olmayan hastalar hafif derecede; pnömoni belirti ve semptomları olan, ancak şiddetli pnömoni belirtisi olmayan hastalar ise orta derecede kabul edilmiştir. Pnömoni belirti ve semptomları olan hastalarda, solunum hızı >30/dk olması veya şiddetli solunum sıkıntısı olması veya oda havasındaki SpO₂ < %90 olması şiddetli; mekanik ventilasyon gerektiren ARDS veya diğer solunum yetmezliği veya septik sok ve/veya yoğun bakım ünitesi (YBÜ) takibi gerekti-

ren organ yetmezliği olan hastalar ise kritik olarak kabul edilmiştir. Hafif ve orta derecede klinikle takip edilen hastalar ciddi seyirli olmayan hastalık; şiddetli ve kritik klinikle takip edilip taburcu olan ya da ölen hastalar ise ciddi seyirli hastalık olarak gruplandırılmıştır. Bu grupların demografik (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi klinik (ateş, öksürük, nefes darlığı laboratuvar (lenfosit, C-reaktif protein, D-dimer ve radyolojik (PA akciğer grafisi, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi) verileri karşılaştırılarak ciddi seyirli hastalık ve fatalite açısından anlamlı risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır.

Tek değişkenli karşılaştırmalarda; sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi, varyansların homojenliği ise Levene testi ile değerlendirilmiştir. Veriler; ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerleri ile özetlenmiştir. Parametrik varsayımlar sağlanmadığında, sayısal bir değişken bakımından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi; parametrik varsayımlar sağlandığında ise iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Student's t testi) uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerde veriler yüzdelerle özetlenmiştir. Kategorik bir değişken bakımından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında varsayımlar karşılamaları değerlendirilerek Ki-kare testi veya Fisher Exact testi uygulanmıştır.

Çok değişkenli karşılaştırmalarda ise; Least Absolute Shrinkage And Selection Operator (LASSO) regresyon modeli kullanılarak hastalığın kötü seyretmesinde prognostik faktörlerin seçimi yapılmış ve prognostik faktörlerin çok değişkenli analizi için logistik regresyon modeli kullanılmıştır. Logistik regresyon sonucu anlamlı bulunan sürekli değişkenler için eşik değer belirlenebilmesi için ROC analizi yapıp min-max kuralına göre eşik değerler belirlenmiştir.

Hesaplamalarda birinci tip hata oranı alfa 0.05 kabul edilmiş, istatistiksel analizler R 3.5.0 (R Core Team, 2018) yazılımı kullanılarak yapılmış olup tablolar Microsoft Excel ile oluşturulmuştur.

BULGULAR

Bu çalışmaya hastanemizde yatan 579 COVID-19 hastası dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 54 ± 18.2 idi ve 321 (%55.4)'i erkekti. Hastaların 131'inde (%22.6) ciddi seyirli hastalık

saptandı ve fatalite oranı %8.3 idi. Hastalarda saptanan en sık komorbiditeler hipertansiyon (HT) (%31.8), ardından diyabetes mellitus (DM) (%18.5) ve koroner arter hastalığıdır (KAH) (%17.8).

Hastaneye başvuru anında en sık görülen semptomlar; öksürük (%40.7), ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$; %33.6) ve nefes darlığı (%26.3) idi. Halsizlik (%15.8), bulantı/kusma (%6.3), ishal (%3.3) ve koku/tat kaybı (%3.1) gibi ekstra pulmoner semptomlar da kaydedilmiştir. Hastaların ortalama semptom süresi ise 2.8 ± 3.8 gündür.

Hastalarının sosyodemografik özellikleri, komorbiditeleri ve klinik bulguları; ciddi seyirli olmayan ve ciddi seyirli hastalık açısından gruplara ayrılarak Tablo 1'de özetlenmiştir.

Ciddi seyir gösteren hastaların hastaneye başvuru anındaki ilk değerlendirmelerinde; oksijen saturasyonları düşük, nabız sayıları ve vücut sıcaklıkları ciddi seyirli olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (Tablo 2).

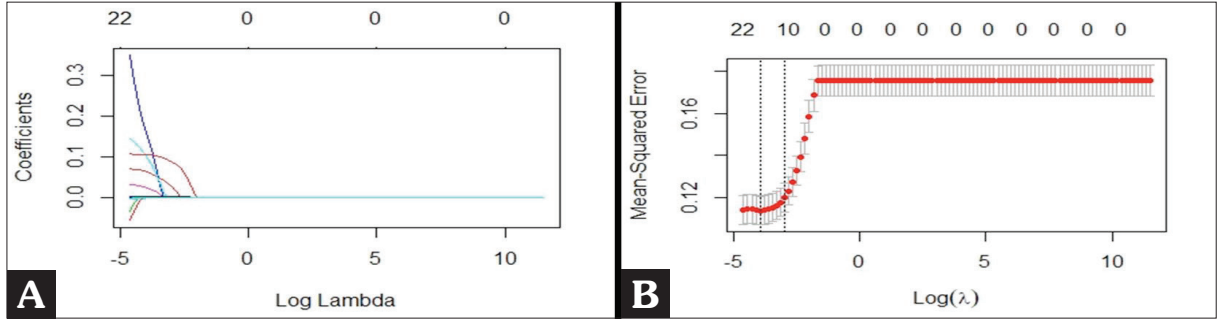
İnflamatuvar parametreler arasında; ortalama C-reaktif protein (CRP) değeri 39.2 ± 60.9 mg/L, ortalama nötrofil sayısı $4637.4 \pm 3518.6/\mu\text{L}$ ve ortalama lenfosit sayısı $1524.1 \pm 1099.9/\mu\text{L}$ hesaplanmıştır (Tablo 2). Başvuru anında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile değerlendirme yapılan 552 hastanın 250 (%45.3)'ünde COVID-19 hastalığı için tipik tutulumla uyumlu olarak bilateral buzlu cam opasitesi saptanmıştır, 114 (%20.6) hastanın HRCT görüntülerinde ise herhangi bir tutulum saptanmamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların başvuru anındaki sosyodemografik özellikleri, komorbidite ve klinik bulguları

	Ciddi seyirli olmayan hastalık (n= 448 hasta)	Ciddi seyirli hastalık (n= 131 hasta)	Toplam (n= 579 hasta)	p
Yaş (mean \pm SD)	50.1 (± 16.9)	67.4 (± 16.2)	54.0 (± 18.2)	<0.001
Cinsiyet (n,%)				>0.999
Kadın	200 (%44.6)	58 (%44.2)	258 (%44.5)	
Erkek	248 (%55.3)	73 (%55.7)	321 (%55.4)	
Komorbidite (n,%)				
Diyabetes mellitus	66 (%14.7)	41 (%31.3)	107 (%18.4)	<0.001
Hipertansiyon	117 (%26.1)	67 (%51.1)	184 (%31.7)	<0.001
Hiperlipidemi	41 (%9.1)	13 (%9.9)	54 (%9.3)	0.923
Koroner arter hastalığı	52 (%11.6)	51 (%38.9)	103 (%17.7)	<0.001
Kronik böbrek hastalığı	11 (%2.4)	12 (%9.1)	23 (%3.9)	0.001
Kronik böbrek yetmezliği	0 (%0.0)	4 (%3.0)	4 (%0.6)	0.002
Akut böbrek yetmezliği	4 (%0.8)	13 (%9.9)	17 (%2.9)	<0.001
KOAHA/astım	43 (%9.6)	33 (%25.1)	76 (%13.1)	<0.001
Kronik karaciğer hastalığı	4 (%0.8)	0 (%0.0)	4 (%0.6)	0.627
Kanser öyküsü	14 (%3.1)	18 (%13.7)	32 (%5.5)	<0.001
Klinik özellikler (n,%)				
Ateş	141 (%31.6)	52 (%40)	193 (%33.5)	0.097
Öksürük	174 (%39.1)	60 (%46.1)	234 (%40.7)	0.181
Nefes darlığı	80 (%17.9)	71 (%54.6)	151 (%26.2)	<0.001
Koku/tat kaybı	17 (%3.8)	1 (%0.7)	18 (%3.1)	0.141
Halsizlik	73 (%16.4)	18 (%13.9)	91 (%15.8)	0.593
İshal	16 (%3.6)	3 (%2.3)	19 (%3.3)	0.657
Bulantı/kusma	26 (%5.8)	10 (%7.7)	36 (%6.2)	0.561
Başvuru anındaki semptom süresi (n= 518 hasta) (mean \pm SD)	2.61 (± 3.6)	3.58 (± 4.0)	2.82 (± 3.7)	<0.001

Tablo 2. Hastaların başvuru anındaki vital bulguları, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme bulguları

	Ciddi seyirli olmayan hastalık (n= 448 hasta)	Ciddi seyirli hastalık (n= 131 hasta)	Toplam (n= 579 Hasta)	p
Vital parametreler (mean ± SD)				
Ateş °C (n= 477)	36.9 (±0.8)	37.2 (±0.9)	36.9 (±0.8)	<0.001
Nabız atım/dk (n= 474)	85.8 (±14.3)	86.2 (±18.0)	85.9 (±15.3)	0.680
Oksijen saturasyonu % (n= 470)	96.0 (±2.1)	89.8 (±7.3)	94.5 (±4.8)	<0.001
Laboratuvar parametreleri (mean ± SD)				
Lökosit sayısı, /µL	6089.5 (±2739.5)	9112.2 (±5551.5)	6773.4 (±3786.6)	<0.001
Nötrofil sayısı, /µL	3938.6 (±2487.3)	7045.3 (±5137.9)	4637.3 (±3518.6)	<0.001
Lenfosit sayısı, /µL	1553.0 (±663.4)	1425.1 (±1961.4)	1524.0 (±1099.9)	<0.001
Hemoglobin, g/L	13.5 (±1.8)	12.6 (±2.1)	13.3 (±1.9)	<0.001
Platelet sayısı, /µL	232.9 (±90.5)	222.0 (±98.2)	230.4 (±92.4)	0.082
Aspartat transaminaz (AST), U/L	30.9 (±39.3)	89.2 (±457.0)	44.1 (±220.8)	<0.001
Alanin transaminaz (ALT), U/L	30.6 (±39.6)	70.9 (±429.8)	39.7 (±207.5)	0.527
Üre, mg/dL	30.9 (±15.1)	60.7 (±47.0)	37.7 (±28.8)	<0.001
Kreatinin, md/dL	0.9 (±0.2)	1.2 (±0.8)	1.0 (±0.5)	<0.001
Albümin, g/L (n= 479)	3.8 (±0.4)	3.2 (±0.6)	3.7 (0.5)	<0.001
Laktat dehidrogenaz (LDH), U/L (n= 565)	246.5 (144.6)	371.5 (244.)	275.0 (±180.0)	<0.001
Sodyum, mEq/L	138.5 (±6.2)	137.3 (±6.5)	138.2 (±6.3)	0.002
Potasyum, mmol/L	4.1 (±0.4)	4.1 (±0.7)	4.1 (±0.5)	0.727
Kalsiyum, mg/dL (n= 434)	9.1 (±0.5)	8.5 (±0.9)	8.9 (±0.7)	<0.001
C-reaktif protein (CRP), mg/L	27.0 (±45.8)	80.5 (±83.6)	39.2 (±60.9)	<0.001
Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), mm/h (n=337)	41.1 (±27.8)	54.7 (±28.7)	44.5 (±28.6)	<0.001
Prokalsitonin, pg/mL (n= 521)	0.2 (±1.9)	2.6 (±13.1)	0.8 (±6.5)	<0.001
Ferritin, µg/L (n= 294)	181.5 (±212.5)	388.6 (±438.0)	257.6 (±329.5)	<0.001
D-dimer, mg/L (n= 516)	0.7 (±1.1)	4.3 (±12.5)	1.5 (±6.3)	<0.001
Troponin, ng/L (n= 509)	7.1 (±17.4)	230.7 (±1012.6)	60.7 (±503.6)	<0.001
B-tipi natriüretik peptid (BNP), pg/mL (n= 113)	1158.8 (±3346.6)	5867.0 (±7981.4)	3408.7 (±6444.0)	<0.001
Fibrinojen, g/L (n= 334)	370.2 (±152.9)	432.9 (±168.4)	389.9 (±160.3)	<0.001
İnterlökin-6 (IL-6), pg/mL (n= 82)	58.7 (±105.7)	301.4 (±479.5)	209.7 (±400.1)	0.001
HRCT bulguları (n,%) (n= 552)				<0.001
Bilateral buzlu cam opasitesi	182 (%42.8)	68 (%53.5)	250 (%45.2)	
Tek taraflı buzlu cam opasitesi	128 (%30.1)	48 (%37.8)	176 (%31.8)	
Konsolidasyon	9 (%2.1)	3 (%2.3)	12 (%2.1)	
Tutulmuş yok	106 (%24.9)	8 (%6.3)	114 (%20.6)	



Şekil 1. LASSO regresyon modeli kullanılarak COVID-19 tanısında prognostik faktörlerin seçimi. **A.** COVID-19 tanısı faktörünün LASSO katsayı profilleri. **B.** LASSO regresyonu, optimal ayar parametresini (λ) belirlemek için 10 kat çapraz doğrulama kullanmıştır.

Ciddi seyirli olmayan ve ciddi seyirli hastalığı saptamak açısından; vakaların tek değişkenli karşılaştırmalarında anlamlı fark bulunan ve hastaların durumunun kötüye gidişinde prediktif değişken olabileceği düşünülen toplam 34 değişken LASSO regresyonuna dahil edilmiştir. Bu değişkenler; yaş, DM, HT, KAH, kronik böbrek hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı/astım, kanser öyküsü, nefes darlığı, başvuru anındaki semptom süresi, ateş, oksijen saturasyonu, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin, aspartat aminotransferaz, üre, kreatinin, albümin, laktat dehidrogenaz, sodyum, kalsiyum, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, ferritin, d-dimer, troponin, Pro-B tipi natriüretik peptid (Pro-BNP), fibrinojen, interlökin-6 (IL-6), HRCT bulgularıdır.

Tablo 3. Ciddi seyirli hastalık ile ilişkili prognostik faktörlerin logistik regresyon modeli sonuçları

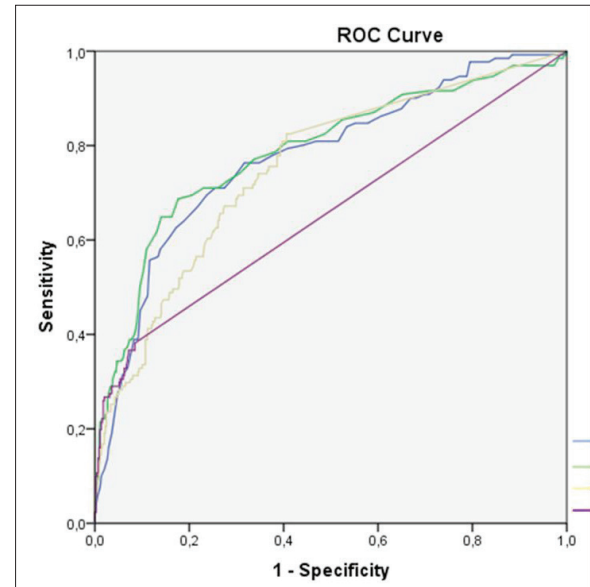
Değişkenler	Ciddi seyirli hastalık
Yaş	1.032* (1.014, 1.051)
KAH	1.258 (0.647, 2.389)
Nefes darlığı	2.447* (1.404, 4.235)
Nötrofil	1.000 (1.000, 1.000)
Üre	1.017* (1.006, 1.031)
CRP	1.002 (0.998, 1.006)
Ferritin	1.002* (1.001, 1.003)
Pro-BNP	1.000* (1.000, 1.000)
Fibrinojen	1.001 (1.000, 1.002)
IL-6	1.003 (1.000, 1.007)

* $p < 0.05$.

LASSO regresyon sonuçlarına göre; yaş, KAH ve nefes darlığı varlığı, nötrofil sayısı, üre, CRP, ferritin, Pro-BNP, fibrinojen, IL-6 değerlerinin ciddi seyirli hastalık açısından prediktif göstergeler olduğu saptanmıştır (Şekil 1).

Bu değişkenler; çok değişkenli logistik regresyon modelinde analize dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; yaş, nefes darlığı varlığı, üre, ferritin ve Pro-BNP'nin bağımsız prediktif değişkenler olduğu gösterilmiştir (Tablo 3).

Yaş, üre, ferritin ve Pro-BNP için yapılan ROC analizi sonuçları Şekil 2'de verilmiştir. Bu değişkenler için eşik değerler ("cut-off point"): Yaş (59.5), Üre (33.5 mg/dL), Ferritin (50.8 $\mu\text{g/L}$) ve Pro-BNP (881 pg/mL) olarak bulunmuştur.



Şekil 2. Yaş, üre, ferritin ve Pro-BNP değerleri ROC analizi sonuçları.

TARTIŞMA

Ülkemizde pandeminin erken dönemlerinde Türkiye Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberi'ne uygun olarak; hastaların ciddiyet durumu göz önüne alınmaksızın izolasyon amacıyla tüm PCR pozitif hastalar yatırılmıştır. Bu çalışma da; böyle bir dönemde üçüncü basamak bir sağlık kurumu olan hastanemizde yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarını kapsamaktadır.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamıza alınan vakalar çoğunlukla orta yaş grubu olup erkek olgular büyük çoğunluğu oluşturmaktadır^[9-11]. Yine literatürle uyumlu olarak en sık görülen semptomlar öksürük, ateş ve nefes darlığıdır^[12,13]. Hastalarımızın %22.6'sında ciddi seyirli hastalık gözlenmiş olup fatalite oranı %8.3 hesaplanmıştır. Ülkemizden benzer dönemde yapılan başka bir çalışmada ciddi seyirli hastalık oranı %34.6, fatalite oranını da %3.2 olarak bildirilmiştir^[14]. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde tüm dünyada farklı bölgelerde fatalite üzerine risk faktörlerini araştıran 58 makale değerlendirilmiştir. Yatan hastalardaki fatalite oranı %18.8 (%0.6-61.5) olarak saptanmış olup en yüksek oranlar Avrupa (en yüksek İtalya ve İspanya) ve Kuzey Amerika'dan bildirilmiştir^[15]. Hem hekim hem diğer sağlık personeli sayısı ile hastane ve YBÜ kapasitesi yüksek olan ülkemizde; Çin'deki vakaların görülmesi ardından hızlıca bilim kurulu oluşturulmuş ve önerileri doğrultusunda nitelikli tanı, tedavi ve ilaç temin hizmetleri daha salgının ilk dönemlerinden itibaren sağlanmaya çalışılmıştır^[16]. Tüm bu faktörlerin ülkemizdeki fatalite oranlarının daha düşük olmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

COVID-19 fatalite hızı sağlık alt yapısı yanında bazı demografik özelliklere göre de ülkeler arası değişiklik göstermektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda da görüldüğü üzere yaş; ciddi hastalık seyri ve fatalite açısından en önemli demografik özelliklerden biridir^[14]. Geniş çaplı bir metaanalizde de 65 yaş üstü hastalarda fatalitenin 3.59 kat daha yüksek olduğu görülmüştür^[15]. Avrupa'da en yüksek fatalite oranlarının bildirildiği ülkelerden olan İtalya'da toplumun dörtte birini 65 yaş ve üzeri kişiler oluşturmakta olup kaba fatalite hızının %7.2 bulunduğu bir analizde 80 yaş üzeri olgularda fatalite hızının yaklaşık %20'lere çıktığı bildirilmektedir^[17].

Nefes darlığı; ciddi seyir gösteren hastalarımızın hem önemli bir kısmında (%54.6) başvuru şikayeti olarak saptanmış hem de ciddi seyirli hastalık açısından bağımsız risk faktörü (OR= 2.4 [1.4-4.2]) olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde; toplam 1590 hastadan oluşan bir kohortta, nefes darlığının hem kritik hastalık hem de fatalite için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur^[18]. Çin'de şiddetli COVID-19'lu hastalar değerlendirilmiş ve başvuru anında solunum sayısı >24/dk olanlarda fatalitenin daha yüksek (%63'e karşılık %16) olduğu vurgulanmıştır^[9]. İngiltere'den yapılan bir çalışmada hastaların takiplerinde, 14 gün içinde ölen hastalarda nefes darlığının olması sıklık olarak istatistiksel açıdan anlamlı (p= 0.013) tek semptom olarak kaydedilmiştir^[19]. Bu nedenlerle COVID-19 hastalarının hem başvuru anında hem de izleminde pulmoner semptomların yakından takibi önem arz etmektedir.

COVID-19'lu hastalarda klinik seyir, eşlik eden komorbiditelere bağlı olarak da daha ağır seyredebilmektedir. Hem yurt içi hem de yurt dışı verilerle uyumlu olarak vakalarımızda en sık saptanan komorbiditeler HT, DM ve KAH'dır^[14,15]. LASSO regresyon analizi sonuçlarında ise KAH ciddi hastalık için risk faktörü olarak belirlenmiştir. İspanya'da pandemi başlangıcında, ulusal sürveys sistemi kullanılarak yapılan geniş sayılı bir veride fatalite oranı %11.9 saptanırken; ileri yaş (>80 yaş), kronik böbrek hastalığı ve çalışmamızla uyumlu olarak kardiyovasküler hastalık (KVH) ciddi hastalık ile ilişkili olarak bildirilmiştir^[11]. Çin'de ülke çapında yapılan bir analize göre de KAH fataliteyi 4.2 kat arttırmaktadır^[18]. Bir derlemede ise fatalitenin HT varlığında 2 kat (RR: 2.08, %95 GA: 1.79-2.43), DM varlığında 1.8 kat (RR: 1.87, GA: %95 1.23-2.84) ve KVH varlığında ise 2.5 kat (RR: 2.51 GA: %95 1.20-5.26) arttığı raporlanmıştır^[15].

Hastaların hastaneye başvuru anındaki klinik özellik ve komorbiditeleri yanında bazı laboratuvar parametreleri de hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır. Hastalığın ilk görüldüğü yer olan Wuhan'dan yapılan bir çalışmada; hastanede yatan hastaların fatalitesini öngörmek için iki farklı modelleme kullanılmıştır. Klinik modellemede; ileri yaş, HT ve KAH olması risk faktörü olarak saptanırken (sensivite %92, spesi-

fite %77) laboratuvar verilerinin modellenmesinde; h-CRP, periferik kapiller oksijen saturasyonu, nötrofil/lenfosit oranı, D-dimer, AST, GFR değerleri risk faktörleri olarak saptanmıştır (sensivite %100, spesifite %92). Laboratuvar verileri kullanarak oluşturulan modelleme, klinik modellemeye fataliteyi öngörmeye istatistiksel olarak daha anlamlı saptanmıştır ($p=0.0157$)^[20]. Velavan ve arkadaşları tarafından; hafif ve şiddetli COVID-19 hastaları için laboratuvar belirteçleri karşılaştırılmış ve lenfosit sayısı, CRP, d-dimer, ferritin, kardiyak troponin ve IL-6 serum seviyelerinin prognozda önemli olduğu vurgulanmıştır^[21]. Fransa'dan yapılan bir çalışmada ise ciddi seyirli hastalık ile ilişkili faktörler arasında; erkek cinsiyet, ileri yaş, nefes darlığı ve vücut kitle indeksinin 25-29.9 arasında olmasının yanında CRP yüksekliği, nötrofil hakimiyeti ve lenfopeni gibi laboratuvar parametreleri de bildirilmiştir^[10]. Bizim çalışmamızda da laboratuvar değerlerinden üre, ferritin ve Pro-BNP değerleri ciddi hastalık için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır.

COVID-19'un mevcut kardiyovasküler hastalığı şiddetlendirebileceği veya var olan risk faktörlerini artırarak kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır^[22,23]. Özellikle akut kardiyak hasar ve pıhtılaşma biyobelirteçlerinin normalden yüksek değerlerde olmasının daha kötü prognozla ilişkisi olduğu bilinmektedir^[24-27]. Bu belirteçlerden kardiyak troponin, D-dimer, ferritin, fibrinojen COVID-19 prognozu izle tahmin etmede sıklıkla kullanılırken; Pro-BNP'nin de COVID-19'un prognozunda ilişkili olduğu dikkat çekmektedir^[28]. Guo ve arkadaşları, taburcu edilen hastalardaki düşük ve stabil serum Pro-BNP düzeylerinin tersine, kritik COVID-19 hastalarında Pro-BNP düzeylerinin giderek arttığını bildirmişlerdir^[29]. Ayrıca Shi ve arkadaşları miyokardiyal hasarı olan COVID-19 hastalarında Pro-BNP düzeylerinin, olmayanlara kıyasla (1689 pg/mL'ye karşı 139 pg/mL, $p<0.001$) önemli ölçüde arttığını, bu hastalardaki fatalite oranının da oldukça yüksek olduğunu (%51.2) göstermişlerdir^[30]. Bizim çalışmamızda da çok değişkenli logistik regresyon modelinde Pro-BNP bağımsız prediktif değişken olarak gösterilmiş ve belirlenen eşik değerinin üzerindeki (881 pg/mL) vakaların önemli bir oranında ciddi seyirli hastalık görülmüştür.

Tüm bunların yanında; ciddi seyirli hastalık ve fatalite için çeşitli çalışmalarda saptanmış olan risk faktörleri bir araya getirilerek bazı skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Amerika'da yapılan bir çalışmada; hızlı COVID-19 şiddet indeksi (qCSI; nazal kanül akış hızı, solunum hızı ve oksijen saturasyonu ve Brescia-COVID solunum şiddeti ölçeği (BCRSS; hastanın istirahat halinde veya minimal eforda tam cümle ile konuşmaması/hırıltılı solunması, solunum hızı >22 /dk, $SpO_2<90$ ve akciğer grafisinde bilateral ya da yaygın tutulum olması kıyaslanmış olup hastalığın ciddiyetini öngörmeye qCSI sisteminin daha iyi olduğu saptanmıştır. Ek olarak klinisyenler tarafından daha çok tercih edilen bir skorlama sistemi olan CURB-65 (konfüzyon, üre >42.8 mg/dL solunum hızı ≥ 30 /dk, sistolik kan basıncı <90 mm/Hg veya diastolik kan basıncı ≤ 60 mm/Hg, yaş ≥ 65) skorlama sistemi kullanıldığında ise; eşik değeri ≥ 3 olduğu zaman hastalığın ciddiyetini öngörmeye iki skorlama sisteminden de daha yüksek sensitivite ve spesifiteye (%71, %73) sahip olduğu görülmüştür^[31].

Çalışmanın hem tek merkezli olması hem de pandeminin sadece erken dönemi vakalarını kapsaması makalemizin kısıtlayıcı yanlarını oluşturmaktadır. Bunun yanında o dönemde; tüm PCR pozitif ve/veya klinik ve radyolojik uyumlu COVID-19 hastalarının yatırılarak izlenmesinden dolayı ciddi hastalık ilişkili risk faktörleri oldukça heterojen bir çalışma popülasyonunda analiz edilebilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada; yaş, komorbidite gibi demografik özellikler ile üre, ferritin ve Pro-BNP gibi bazı laboratuvar değerlerinin COVID-19 hastalığında ciddi hastalık seyri açısından bağımsız risk faktörleri olduğu görülmüştür. Bu faktörlerin dikkate alınarak riskin öngörülmesi hekim ve diğer sağlık çalışanlarına yakın takip, erken ve uygun tedavi ile fatalitenin düşürülmesi ve sürecin uygun yönetimi açısından yol gösterici olacaktır. Bunun yanında hastane yatak veya mali kapasite açısından sınırlı kaynakları olan ülkelerde, düşük risk öngörülen kişilerde gereksiz yere uzun süre hastaneye yatışlarını önleyerek, hastane yataklarının optimum kullanımı için de yardımcı olacaktır.

TEŞEKKÜR

Pandemi süresince gece gündüz yılmadan, özveri ile çalışarak sürece büyük destek veren; öncelikle kendi hastanemizin çalışanları olmak üzere, tüm sağlık çalışanlarına teşekkürü bir borç biliriz.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 14.05.2020, Karar No: 2020-176).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MF, GY

Analiz/Yorum: MF, GY

Veri sağlama: MF, SK, EK

Yazım: MF, GY

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MF, GY, GF, ÜS, YÇ

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33.
- World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic. USA: Dax. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/?%3D%3D> (Accessed date: 20 January 21).
- Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Sayfası (Türkiye'deki Güncel Durum) [İnternet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/> (Accessed date: 20 January 21).
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Transmission of COVID-19. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/transmission>
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497-506.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20.
- World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62.
- Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020.
- Working group for the surveillance and control of COVID-19 in Spain. The first wave of the COVID-19 pandemic in Spain: characterisation of cases and risk factors for severe outcomes, as at 27 April 2020. *Euro Surveill* 2020;25(50).
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985.
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet* 2020;395(10239):1763-70.
- Karakoc ZC, Pinarbasi Simsek B, Asil R, Dodurgali R, Caliskaner F, Ozsari A, et al. First Wave in COVID-19 Pandemic: a single center experience. *Klimik Dergisi/Klimik Journal* 2020;33(3):223-9.
- Noor FM, Islam MM. Prevalence and associated risk factors of mortality among COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Community Health* 2020;45(6):1270-82.
- Eraksoy H. COVID-19 Pandemic: leaving first four months behind. *Klimik Dergisi/Klimik Journal*. 2020;33(1):1.
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA* 2020;323(14):1335.
- Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with Coronavirus Disease 2019 From a nationwide analysis in China. *Chest* 2020;158(1):97-105.
- Tomlins J, Hamilton F, Gunning S, Sheehy C, Moran E, MacGowan A. Clinical features of 95 sequential hospitalised patients with novel coronavirus 2019 disease (COVID-19), the first UK cohort. *J Infect* 2020;81(2):e59-e61.
- Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with Coronavirus Disease-2019: a cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020 Nov 19;71(16):2079-2088.
- Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis* 2020;95:304-7.
- Samidurai A, Das A. Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* 2020;21(18).

23. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;38(7):1504-7.
24. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta* 2020;510:475-82.
25. Rod JE, Oviedo-Trespacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica* 2020;54:60.
26. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81(2):e16-e25.
27. Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Majella MG, Sivakumar RK, Kumar A, et al. Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(11):e0241541.
28. Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: a review. *Viruses* 2020;12(5).
29. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(7):811-8.
30. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):802-10.
31. Rodriguez-Nava G, Yanez-Bello MA, Trelles-Garcia DP, Chung CW, Friedman HJ, Hines DW. Performance of the quick COVID-19 severity index and the Brescia-COVID respiratory severity scale in hospitalized patients with COVID-19 in a community hospital setting. *Int J Infect Dis* 2021;102:571-6.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mine FİLİZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara-Türkiye

E-posta: minehasirci@hotmail.com