

Tıp Fakültesi

T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE YOĞUN BAKIM ANABİLİM DALI

SARS-COV-2 VARYANTLARININ PİK DÖNEMLERİNDE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. CAN ÖMÜR
UZMANLIK TEZİ



Tıp Fakültesi

T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE YOĞUN BAKIM ANABİLİM DALI

SARS-COV-2 VARYANTLARININ PİK DÖNEMLERİNDE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR CAN ÖMÜR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: YRD. DOÇ. DR. HÜSEYİN ARIKAN

İstanbul, 2023

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında, bilgisini ve emeğini benimle paylaşan, istatistik kısmındaki yardımları ile beni büyük bir yükten kurtaran değerli ağabeyim Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ARIKAN'a,

Tezimin planlanmasına ve sonuçlanmasına olan katkıları ve asistanlık sürecim boyunca bilgi birikimi ve klinik yaklaşımları ile eğitimimize olan ölçülemez katkıları için Prof. Dr. Sait KARAKURT'a,

Asistanlık eğitimimiz süresince bilgisini ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Prof. Dr. Berrin CEYHAN, Prof. Dr. Emel ERYÜKSEL ve sevgili ablalarım Doç. Dr. Şehnaz Olgun YILDIZELİ, Doç. Dr. Derya KOCAKAYA ve ağabeylerim Doç. Dr. Umut Sabri KASAPOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Erdem YALÇINKAYA, Dr. Caner ÇINAR'a,

Asistanlık eğitimi ve COVID pandemisi sürecinde her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğimiz çalışma arkadaşlarım Dr. Zeynep MERCANCI, Dr. Duygu VEZİR, Dr. Cansu ÜNLÜ YILDIZ, Dr. Burcu TURAN, Dr. Ezgi BAYSAL ÇORBACI, Dr. Semih KAYACI, Dr. Halime Mualla NİZAM' a,

Kendimi hep parçası hissettiğim ve zor günleri beraber atlattığımız Marmara İç Hastalıkları'nda asistanlık yapan Dr. Simge SAYDAM, Dr. Arda BAYAR, Dr. Seda GÜNAY, Dr. Mustafa Alperen TUNÇ ve ismini sayamadığım bütün asistan arkadaşlarıma,

Ömür boyu dostlarım Aylin ÜNVER, Bade GÜLEÇ, Berrak Çağla ŞENOL, Caner ALVER, Ezgi Dilan YÜKSEL ve Gülizar ÖZBİLEN'e,

Hayatımın anlamları ve yaşama isteğimin yeğane sebepleri, en şanslı tarafım, bütün isteklerimi üzerine inşa ettiğim hayatımın dört yapraklı yoncası olan ailem; yoncanın birleştiricisi olan canım annem Tülin ÖMÜR'e, her şeyden çok sevdiğim kardeşim Anıl ÖMÜR'e ve aramızdan zamansız ayrılan, yüreğimde her an benimle olan canım babam Asaf ÖMÜR'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimle.

DR. CAN ÖMÜR

Mayıs 2023, İstanbul

ÖZET

Giriş: SARS-CoV-2 yayılmaya başladığından beri değişti. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan ve küresel olarak birçok hastada yaygın olan ana mutasyonlar, ancestral, beta, delta ve omicrondur. Klinik özelliklerin ve mortalitenin her mutasyonun süresi boyunca değiştiği bildirilmiştir. Biz COVID-19 pik dönemleri sırasında SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan yoğun bakım hastalarının klinik özelliklerini ve sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Türkiye, dört COVID-19 dalgası yaşamıştır. Dalgalar, Sağlık Bakanlığı'nın günlük olarak açıkladığı vaka sayılarına göre projeksiyonla belirlenmiştir (1. dalga: Kasım 2020 - Ocak 2021; 2. dalga: Şubat - Mayıs 2021; 3. dalga: Temmuz - Kasım 2021; 4. dalga: Aralık 2021 - Mart 2022). Bu çalışmaya pik dönemlerinde COVID-19 yoğun bakım ünitesine başvuran hastalar dahil edildi. Hasta özellikleri, oksijen ihtiyacı ve mekanik ventilasyon tipi, kalış süresi ve mortalite oranları değerlendirildi.

Bulgular: Dört COVID-19 dalgası sırasında toplam 510 hasta araştırmaya dahil edildi. Bireysel dalgalar sırasında başvuran hastalar şu şekildeydi; 1. dalga: 61 (%12), 2. dalga: 148 (%29), 3. dalga: 187 (%37), 4. dalga: 114 (%22). Genel medyan yaş 70 (IQR:21), Medyan yaş 2. dalga sırasında en düşük ve 4. dalga sırasında en yüksekti (62'ye karşı 76). Aşılama oranı genel nüfus için oldukça düşüktü. Herhangi bir dozda aşı yapılmayan hasta sayısı 384 (%75) idi. Genel yoğun bakım mortalitesi %81 idi. Mortalite en düşük 1. dalgada ve en yüksek 4. dalgadaydı (%66'ya karşı %86). Medyan hastane kalış süresi dalgalar arasında benzerdi.

Sonuç: COVID-19 ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda, dalgalar arasında çeşitli özellikler ve sonuçlar görüldü. Omicron'un potansiyel olarak önceki versiyonlara göre daha az patojenik olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: COVİD-19, ancestral, beta, delta, omicron, varyant, mortalite, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Introduction: The SARS-CoV-2 has changed since it began to spread. The major mutations identified by the WHO and prevalent in many patients globally are ancestral, beta, delta, and omicron. Clinical characteristics and mortality have reportedly changed over the duration of each mutation. We assessed clinical characteristics and outcomes of ICU patients with a positive SARS-CoV-2 test result during the waves of COVID-19.

Methods: Türkiye has experienced four waves of COVID-19. The waves were determined by projection according to the number of cases announced by the Ministry of Health on a daily basis (wave 1: November 2020 - January 2021; wave 2: February - May 2021; wave 3: July - November 2021; wave 4: December 2021 - March 2022). All patients admitted to COVID ICU were included. Patient characteristics, type of oxygen supply and mechanical ventilation, length of stay and mortality rates were evaluated.

Results: A total of 510 patients during the four waves of COVID-19 were included. The patients admitted during individual waves were as follows; wave 1: 61 (12%), wave 2: 148 (29%), wave 3: 187 (37%), wave 4: 114 (22%). Overall median age was 70 (IQR:21), Median age was lowest during 2nd wave and highest during 4th wave (62 vs 76). Vaccination rate was quite low for overall population. Patients WHO did not received any dose of any kind of vaccine was 384 (75%). Overall ICU mortality was 81%. Mortality was lowest during 1st wave and highest during 4th wave (66% vs 86%). Median length of stay was similar between waves.

Conclusion: In patients admitted to ICU with COVID-19 a varied pattern of traits and outcomes was seen between the waves. To ascertain whether the omicron is potentially less pathogenic than earlier versions more investigation is required.

KEYWORDS: COVİD-19, Ancestral, Beta, Delta, Omicron, ICU, İntensive Care Unit, Wave, Varyant, Mortality

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ iii
ÖZET iv
ABSTRACT v
KISALTMALAR VE SİMGELER vii
ŞEKİLLER ix
TABLOLAR x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
2.1. PANDEMİ 2
2.2.VİRÜS ÖZELLİKLERİ 3
2.3.COVID-19 TANISI VE BULAŞ 5
2.4.SEMPTOM 8
2.5.RADYOLOJİK ÖZELLİKLER 9
2.6.TEDAVİ VE YATIŞ 11
2.7.PROGNOSTİK BELİRTEÇLER 15
2.8.SEKONDER ENFEKSİYONLAR 16
2.9.LONG COVİD 17
2.10.AŞILAR 18
3.GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1.Hasta Seçimi ve Yöntem 19
3.2.Etik Kurul Onayı 20
3.3.İstatiksel Analiz 20
4.BULGULAR 21
4.1. Hastaların Genel Özellikleri 21
4.2. Yoğun Bakım Yatışı Özellikleri 28
4.3. Yoğun Bakım Sonuçları ve Mortalite için Risk Faktörleri 36
4.4. Taburculuk Sonrası Özellikler 41
5.TARTIŞMA VE SONUÇ 44
6.KAYNAKLAR 50

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACE-2: Anjio Converting Enzim 2
ALT: Alanin AminoTransferaz
ARDS: Acut Respiratory Distress Syndrome
AST: Aspartat AminoTransferaz
BT: Bilgisayarlı Tomografi
BUN: Blood Urea Nitrogen
CCI: Charlson Comorbidite İndex
CK: Kreatin Kinaz
CO-RADS: COVID-19 Raporting Data Systeme
CoV: Coronavirüs
COVİD-19: Coronavirüs Disease 2019
CPAP: Contnous Positive Airway Pressure
CRP: C-Reaktif Protein
DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DSÖ: Dünya Sağlık Örğütü
DTA: Derin Trakeal Aspirasyon
E.Coli: Escherichia Coli
FFP: Filtering Face Piece
HGB: Hemoglobin
HIV: Human İmmunodeficiency Virüs
IFN: Interferon
IL: Interlökin
LDH: Laktat DeHidrogenaz
MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MODS: Multiple Organ Dysfunction Sydrome
NAAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NIMV: Non-İnvazive Mekanik Ventilasyon
PCT: Procalsitonin
PRC: Polymerase Chain Reaction
RNA: Ribonükleik Asit
RT-PCR: Revers Transkriptaz Polymerase Chain Reaction

S.Maltophilia: Stenotrophomonas Mlatophilia
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
TNF: Tümör Nekroz Faktör
VOC: Variant of Concern
VOİ: Variant of İnterest
WBC: White Blood Cell
WHO: World Health Organization
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER

Şekil.1: Türkiye ve dünyadaki COVID-19 dalga dönemlerinin karşılaştırılması

Şekil.2: Dalgalar arasında Charlson Komorbidite Indeksinin karşılaştırılması

Şekil.3: SOFA skorunun dalgalar arası karşılaştırması

TABLOLAR

Tablo.1: COVİD-19 raporting and data system

Tablo.2: Dalgalardaki olgu sayısı

Tablo.3: Toplam kadın/erkek oranı

Tablo.4: Dalgalar arası cinsiyet dağılımı

Tablo.5: Dalgalar arası yaş dağılımı

Tablo.6: Dalgaların aşılama durumu

Tablo.7: Dalgalar arasında Charlson Komorbidite Indeksinin karşılaştırılması

Tablo.8: CO-RADS-5'in dalgalar arası karşılaştırması

Tablo.9: CO-RADS dağılım oranları

Tablo.10: Dalgalar arası WHO skala farklılıkları

Tablo.11: Genel WHO skalası dağılımı

Tablo.12: Yoğun bakıma yatan hastaların geliş yerlerinin karşılaştırılması

Tablo.13: Genel SOFA skorlaması

Tablo.14: Dalgaların geliş SOFA karşılaştırması

Tablo.15: Yoğun bakıma kabul esnasında tetkik sonuçları

Tablo.16: Geliş yerine göre tetkiklerin karşılaştırılması

Tablo.17: Dalgalar arasında sekonder enfeksiyon sıklığının karşılaştırılması

Tablo.18: DTA'da üreme oranları

Tablo.19: YBÜ'de uygulanan tedaviler

Tablo.20: İnvaziv mekanik ventilasyon uygulama sıklığının karşılaştırılması

Tablo.21: Yüksek akım oksijen tedavisi sıklığının karşılaştırılması

Tablo.22: Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulaması sıklığının karşılaştırılması

Tablo.23: Sürekli venövenöz hemodiyaliz uygulaması sıklığının karşılaştırılması

Tablo.24: Dalgalar arasında vazopressör ihtiyacının sıklığının karşılaştırılması

Tablo.25: Dalgalar arasında mortalite oranlarının karşılaştırılması

Tablo.26: Yaşın mortalite ile ilişkisi

Tablo.27: Dalgalardaki yaş dağılımının mortalite ile ilişkisi

Tablo.28: Cinsiyetin mortalite ile ilişkisi

Tablo.29: Aşılama durumunun mortalite ile ilişkisi

Tablo.30: Mortalite ile Hipertansiyon tanısının ilişkisi

Tablo.31: Charlson Komorbite İndeksinin mortalite ile ilişkisi

Tablo.32: Geliş SOFA skorunun mortalite ile ilişkisi

Tablo.33: Yoğun bakıma kabul esnasındaki tetkik sonuçları ile mortalite ilişkisi

Tablo.34: Multivariate lijistik regresyon analizi ile mortalite ile ilişkili bulunan faktörler

Tablo.35: Dalgaların taburculuk sonrası hastaneye başvuru değerleri

Tablo.36: Dalgaların hastaneye başvuru sayıları

Tablo.37: Taburculukta oksijen kullanımı ve takipte fibrotik sekel ile pulmoner emboli oranları

Tablo.38: mMRC skoru ve dalgalara göre dağılımı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

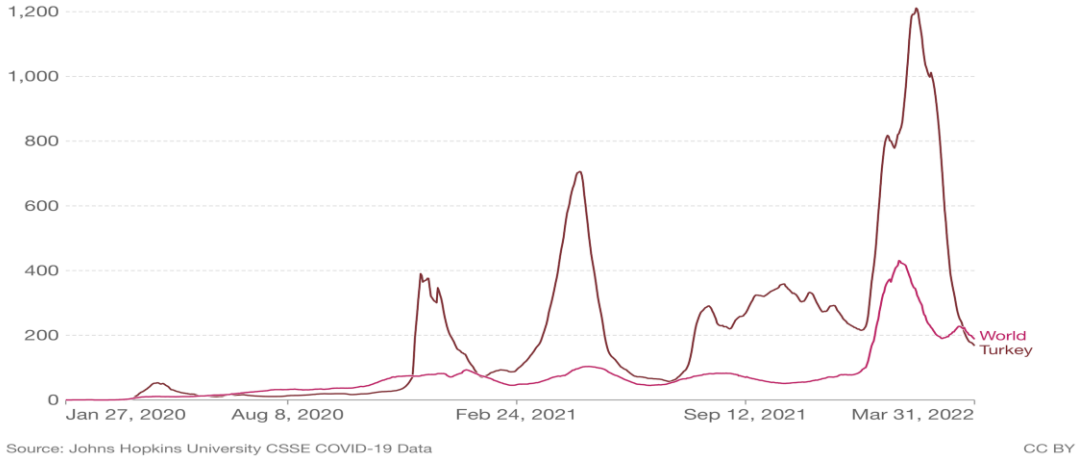
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 (Yeni Coronavirüs Hastalığı-2019)'u Çin Halk Cumhuriyeti dışında görülmeye başlanması ve hızla dünyaya yayılması ile 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan etti. COVID-19 enfeksiyonu yayılmaya başladığı günden itibaren mutasyona uğramış ve oluşan yeni varyantların bazıları dünyaya yayılmış, bazıları ise belirli bir bölgede sınırlı kalmıştır. DSÖ, varyantların Yunan alfabesindeki harflerle adlandırılmasını önermiştir. Bu varyantlar, virüsün S proteininde karakteristik mutasyonlar taşımakta, bulaşma hızı, hastalık ciddiyeti ve immün yanıttan kaçmada olumsuz etkilere neden olmaktadırlar.

Endişe verici varyantlar olarak sınıflandırılan SARS-CoV-2 varyantları ortaya çıkış sırasıyla Birleşik Krallık'ta tespit edilen Alfa (B.1.1.7); Güney Afrika'dan Beta (B.1.351); Brezilya'dan Gama (P.1); Hindistan'dan Delta (B.1.617.2); ve Güney Afrika ve Bostwana'dan Omicron (B.1.1.529) olarak sıralanabilir (1-5).

Türkiye, Şekil 1'de görüldüğü gibi 4 COVID-19 dalgası yaşamıştır. Dalgalar, Sağlık Bakanlığı'nın günlük olarak açıkladığı vaka sayılarına göre projeksiyonla belirlenmiştir (1. dalga: Kasım 2020 - Ocak 2021; 2. dalga: Şubat - Mayıs 2021; 3. dalga: Temmuz - Kasım 2021; 4. dalga: Aralık 2021 - Mart 2022).

Bu çalışmanın amacı, ülkemizde gözlenen dalga dönemlerinde hastanemiz yoğun bakım ünitesine yatan ve tarafımızca takip edilen hastaların demografik özelliklerinin (yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar, immünsupresyon durumları vs), yoğun bakıma alınırken ki durumları (SOFA skorları, CO-RADS, COVİD-19 WHO skalası, yatış kan biyokimyasal parametreleri), Yoğun Bakım takiplerindeki gereksinimleri (Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon, High-Flow, İnvaziv Mekanik Ventilasyon, ECMO, vazopresör ilaç ihtiyaçları, İnhale Nitrik Oksit vs) ve taburculuk sonrası 6 aylık takiplerindeki özelliklerinin (oksijen gereksinimi, taburculuk sonrası başvuru sayısı, kontrol radyolojilerindeki sekel değişikler vs) karşılaştırılmasıdır.

Şekil.1: Türkiye ve dünyadaki COVİD-19 dalga dönemlerinin karşılaştırılması



2.GENEL BİLGİLER

2.1. PANDEMİ

Salgın, kısa sürede birçok insana, hayvana veya bitkiye yayılan, yüksek morbidite (hastalık) ve mortalite (ölüm) ile sonuçlanan enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Epidemi; bulaşıcı bir hastalığın aynı anda bir nüfus, topluluk veya bölge içindeki çok sayıda kişiyi etkileyerek salgın haline dönüşmesi olarak tanımlanmaktadır. Pandemi ise; bir salgının geniş bir coğrafi alanda, birden çok ülke ve birden çok kıtadaki nüfusun büyük çoğunu ve hatta bütün dünyayı etkilemeye başlaması olarak ifade edilmektedir (6, 7).

Günümüzde mevcut oluşan bir salgının pandemi haline geldiğinin kararını Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) vermektedir ve duyurmaktadır. DSÖ'ye göre bir salgının pandemi ilan edilmesi için gerekli olan şartlar; birinci olarak, toplum içindekilerin daha önce maruz kalmadığı bir hastalığın ortaya çıkması, ikinci olarak, bu yeni hastalığın etkeninin insanlara bulaşarak tehlikeli bir hastalığa neden olması ve üçüncü olarak hastalığa neden olan etkenin insandan insana kolayca ve sürekli olarak yayılarak yaygınlaşmasıdır (8).

Günümüze kadar sıtma, çiçek, kolera, tüberküloz, sarı humma, lepra, tifüs, difteri, frengi, veba ve influenza virüsünün suşları çeşitli epidemiler yapmıştır. Kolere salgını 19. yy'da birçok kere pandemi ilan edilmiştir. Veba yüzyıllar boyunca birçok kere epidemiler ve pandemiler yapmış ve toplu ölümlere neden olmuştur. Günümüzde HIV pandemisi hala devam etmektedir (8, 9).

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Coronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV'a yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. COVID-19 salgını 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (10).

2.2.VİRÜS ÖZELLİKLERİ

Coronavirüsler, genomik özellik olarak tek sarmallı zincir ve pozitif polariteye sahip zarflı birer RNA virüsleridir. Boyutları 65-125 nm arasında değişen bilinen en büyük RNA virüsleridir (11). Coronavirüsler birer zoonozdurlar ve insanlar dışında sıçan, fare, at, hindi, sığır, domuz, kedi, köpek gibi birçok hayvanı da enfekte edebilirler. RNA virüsleri özellik olarak vahşi hayvanlarda üreyen, onlarda hastalık yapan, sonrasında vahşi hayvanlardan insanlara geçerek hızla yayılan ve salgınlara neden olan patojenler olarak tanımlanabilirler (12). Elektron mikroskopu ile bakıldığında dış yüzeyini çepeçevre saran çubuksu çıkıntıları (spike proteinleri) taca benzediği için Latince'de 'taç' anlamına gelene "corona" kelimesinden yola çıkılarak bu virüslere *Coronavirus* (taçlı virüs) ismi verilmiştir. Coronavirüslerin genomlarında RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin kodları bulunmasına rağmen pozitif polariteli oldukları için bu enzimi tek başlarına üretemezler ve girdikleri hücrenin genomunu kullanarak replikasyonlarını sitoplazmada gerçekleştirirler (11).

Virüs replikasyonunu gastrointestinal sistem ve solunum sistemi epitel hücrelerinin sitoplazmalarında gerçekleşir ve virüsün pozitif polaritesini kullanarak birçok yapısal protein kodlanır. ACE-2 reseptörü üzerinden konak hücreye bağlanmayı sağlayan 'S' proteini virüsün yayılmasında kritik rolü oynar. 'M' proteini viriyonun şekillenmesini, virüs salınımını, toll-like reseptör bağımlı mekanizma ile interferon-beta aktivasyonunu sağlar. 'E' proteini viral parçanın bir araya getirilmesini ve virüs salınımını sağlar. 'N' proteini viral RNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Aynı zamanda interferon antagonisti olarak davranarak virüsün immün sistemden kaçmasını sağlar. 'HE' proteini sialik asit içeren reseptörlere tutunmayı sağlar (13-16).

Coronavirüslerin birçok konağı ve aynı konakta birçok farklı suşu aynı anda bulunabildiği için çok farklı mutasyonlar oluşabilmektedir. Bu yeni mutasyonlar sayesinde konak seçimi değişebilmekte ve yeni konağa çok kolay uyum sağlayarak hızlı bir şekilde çoğalabilmektedir.

Günümüzde yaşanan pandeminin başına, yani 2019 yılına kadar, *Coronavir*us ailesinin insanlarda hastalık yapan 6 farklı cinsi bilinmekteydi. Coronavirüsler (CoV); virüsler içerisinde *Nidovirales* takımına ait, *Coronaviridae* ailesinin bir üyesidir. Bu ailenin de *Torovirinae* ve *Coronavirinae* olmak üzere iki alt ailesi bulunmaktadır. *Coronavirinae* alt ailesi de dört cinse ayrılmaktadır ve SARS-CoV-2 virüsü Beta Coronavirüs cinsi içindeki *Sarbecovirus* altcinsi altında yer almaktadır (10).

Bunlar;

a) Alfa Coronavirüs: İnsan koronavirüsü (HCoV-NL63 ve HCoV-229E) içerir.

b) Beta Coronavirüs: HCoV-OC43, HCoV-HKU1, Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirüs (MERS-CoV) ve Severe Acute Respiratory Syndrome Human Coronavirüs (SARS-HCoV) virüslerini içerir.

c) Gama Coronavirüs: Balinalardan ve kuşlardan izole edilen virüsleri içerir.

d) Delta Coronavirüs: Domuzlardan ve kuşlardan izole edilen virüsleri içerir (10, 17, 18).

Şimdiye kadar bu aileye ait virüsler soğuk algınlığı virüsleri olarak bilinmekteydiler ve yaygın bir şekilde dünyada bulunmaktaydılar. Hatta soğuk algınlığına Rinovirüslerden sonra ikinci en sık neden olan virüslerdir (8).

2019 yılında ortaya çıkan ve ilk olarak Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde görülen Coronavirüs ilk olarak 2019 Novel Coronavirus olarak, sonrasında SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Pandemi ilanı ile birlikte COVID-19 olarak anılmaya başlanmıştır (8, 19).

SARS-CoV-2 çıktığı günden itibaren hızla insanlar arası bulaşarak yayılmıştır. Bu yayılım sırasında virüsün S proteininde mutasyonlar oluşmuş ve bulaş hızı, hastalık ciddiyeti birbirinden farklı çok sayıda varyantlar oluşmuştur. Bu varyantların bazıları küçük bir nüfusu etkilese de bazıların enfektif özellikleri ve yayılımları ile tüm dünyaya ulaşmış ve pandemi seyrinde vaka sayılarının ani arttığı pikler yaratmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), karışıklıklara neden olmamak ve varyantların ilk izole edildikleri yerlerin isimleri ile anılmasına engel olmak için varyantların Yunan alfabesindeki harflerle adlandırılmasını önermiştir. DSÖ ayrıca varyantları, dikkate alınması gereken varyantlar ("Variant of Interest"; VOI) ve endişe uyandıran varyantlar ("Variant of Concern"; VOC) olarak iki grupta sınıflandırmaktadır. Endişe verici varyantlar olarak sınıflandırılan SARS-CoV-2 varyantları ortaya çıkış sırasıyla Birleşik Krallık'ta tespit edilen Alfa (B.1.1.7); Güney Afrika'dan Beta (B.1.351); Brezilya'dan Gama (P.1); Hindistan'dan Delta (B.1.617.2); ve Güney Afrika ve Bostwana'dan Omicron (B.1.1.529) olarak sıralanabilir (8).

2.3.COVID-19 TANISI VE BULAŞ

COVID-19 olgularının diğer hastalıklardan ayrılabilmesi ve bir hastanın SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunun anlaşılması için Nükleik Asit Amplifikasyon Testi (NAAT) kullanılmıştır. SARS-CoV-2 RNA virüsü olduğundan NAAT testi olarak gerçek zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile virus RNA'sının özgül dizilerinin saptanması sağlanmıştır. Bu test temelinde gerekli

olduğu zaman nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanmasına dayanmaktadır (10).

COVİD-19 olgularının kesin tanı konması ve bilimsel olarak hastalığın kanıtlanması için PCR testinin pozitif olması gerekmektedir. Bununla birlikte PCR pozitiflik oranı %30-60 arasında değiştiği bildirilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada PCR testinin genel olarak sensitivitesi %67,1 bulunmuş ve sensitivite günden güne azalmakla beraber 1-7. günde %66,7; 8-14. günde %54; 15-39. Günde ise %45,5 olarak saptanmıştır (20). Bundan yola çıkarak klinik olarak COVID-19 düşünülen, yapılan muayenede ve radyolojisinde yüksek riskli olarak nitelendirilen hastalarda PCR testi negatif gelirse de en az 24 saat sonra 2. kez PCR testi alınarak tekrar edilmesi önerilmektedir.

RT-PCR testinin yanlış negatif sonuçlanmasına neden olabilecek durumlar; örnek kalitesinin iyi olmaması, antiviral ilaç kullanımı, taşıma sırasında viral RNA'nın bütünlüğünün bozulması, örnekte veya taşıma ortamında PCR'ı baskılayan inhibitör bulunması, zaman içinde oluşan mutasyonlarda hedef gen bölgesinde değişiklikler olması, kullanılan kitin yetersiz olması olarak sayılabilir.

RT-PCR testinin yanlış pozitif sonuçlanmasına neden olabilecek durumlar olarak da örnekler arasında çapraz kontaminasyon, daha önceki çalışmaların amplifikasyonundan kalan amplikon kontaminasyonu, diğer Coronavirüslerle çapraz reaksiyon, kitin uygunsuz üretimi ve yine uygunsuz taşınma sayılabilir.

Tanıda kullanılan kitler virüsün belirli proteinlerine yönelik çalışmaktadır. Ülkemizde ilk zamanlarda 'RdRP' gen bölgesini hedef alan kitler bulunmaktaydı. Sonrasında bu kitler değiştirildi ve yerine 'Orflab' ve 'N' gen bölgelerini birlikte hedef alan kitler kullanılmaya başlandı.

COVID-19 PCR testi bir serolojik testtir ve diğer serolojik testler gibi dezavantajlarından biri standardizasyonlarının olmamasıdır. Bunun yanında test hastalığın erken dönemlerinde negatif saptanabilir. COVID-19'da hem hücresel hem de humoral immünite aktive olmaktadır. Antikor testlerine bakıldığı zaman IgM 5. günden itibaren yükselmeye başlayıp 14. günden sonraki zamanlarda pik değerlerine ulaşır. IgG ise 14. günden sonra yükselmeye başlayıp, 39. güne kadar pozitif kalabilmektedir (20). IgG testinin pozitif olması kişide hastalık yapmasa bile COVID-19 ile temas ettiğinin göstergesidir.

SARS-CoV-2'nin insan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzimi 2 (ACE-2) reseptörünü kullanarak hücre içine girdiği ve bu sayede replikasyonunu sağladığı görülmüştür. Nazal mukoza, akciğer ve bronşlar dışında ACE-2 reseptörleri kalp, böbrek, mide, özofagus, ileum ve mesanede de bulunmaktadır (21, 22).

Hastalığın insandan insana bulaştığı bilinmektedir. Bu bulaş hapşırma, öksürme veya karşılıklı konuşma esnasında ağızdan saçılan tükürük ile dışarı atılmış olan küçük damlacıklar yoluyla olabilmektedir. Damlacık, çapı 5µ'dan büyük sıvı parçacıklarını tanımlar. Patojenler söz konusu sıvı parçacıklara tutunarak havada uçabilir hale gelmektedirler. Bu damlacıklar ağır olduklarından havada asılı kalamazlar veya hava yoluyla çok uzak mesafelere taşınamazlar. Öksürük ve hapşırık ivmesi ile gidebilecekleri mesafe yaklaşık 1- 2 metre olduğu düşünülüp o yüzden pandeminin ilk günlerinden itibaren kişiler arası en az 1 metre mesafe olması kuralı getirilmiştir. İnsanlar, genel olarak COVID-19 ile enfekte olan kişilerin dışarı atmış olduğu damlacıkları solumaları neticesinde enfekte olurlar. Bunun yanı sıra bu damlacıklar; etraftaki cansız nesnelere de kolayca yerleşebilmektedir. Bir kişinin bulaştırıcı olabilmesi için semptomu olmasına gerek yoktur. Semptomsuz ve enfekte bireylerin etrafa temas ile dağıttıkları damlacıkların bulunduğu yüzeye temas edip sonrasında dezenfeksiyon kurallarına uyulmazsa virüs; ağız, burun veya göz mukozaları yoluyla vücuda girerek yayılabilmektedir. Bireyler birbirinden çok farklı sürelerde taşıyıcı olabilmektedirler. Hastalık bireylerde semptom yaratacak olsa bile enfekte insanların semptom başlangıcından 2 gün öncesinden başlayarak virüsü yaydıklarından, salgın hızlı ve kontrolsüz biçimde pandemiye dönüşmüştür (8, 10).

Bu yüzden hastaların veya şüphelilerin maske takması damlacıkların etrafa saçılarak yayılmasını önler. Damlacık yolu ile bulaşmadan korunmada özellikle maske kullanmak, diğer kişiler ile araya mesafe koymak, el ve yüzey temizliğine dikkat etmek ön plana çıkmaktadır. Bundan yola çıkarak dünyada pandeminin sloganı ' maske, mesafe, hijyen ' olmuştur. SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilere aerosol oluşturan işlem uygulanacağı zaman, işlemi yapacak olanların N95 ya da eşdeğeri FFP2 ve FFP3 maske takması önerilmektedir (10).

2.4.SEMPTOM

SARS-CoV-2 virüsü insanlara bulaşıp enfekte ettikten sonra kişiler semptomsuz (taşıyıcılık) veya semptomlu olabilmektedir. Semptom oluşmaya başladığında öncelikle hafif üst solunum yolu enfeksiyonu gibi ateş, öksürük, halsizlik, yaygın vücut ağrısı gibi belirtiler gösterir. Bunların yanında bazı hastalarda dispne, baş ve boğaz ağrısı, burun akıntısı, yeni ortaya çıkan koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Az bir kısım hastada vücutta kızarıklıklar, parmaklarda renk değişimleri de gözlemlenmektedir. Hastalığın ilerlemiş boyutlarında hafif saturasyon düşüklüğü ve oksijen tedavisi ihtiyacı gelişebilmekle birlikte daha ileri ciddi pnömoni olgularında High-Flow, NIMV ve hatta orotrakeal entübasyon ile mekanik ventilatöre bağlanma gereksinimi duyulabilir (8, 10).

Bu belirtilerin genellikle hastalığın dördüncü veya beşinci gününde ortaya çıktığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda farklı vakalarda, inkübasyon süresinin ikinci günden on dördüncü güne kadar uzadığı tespit edilmiştir. Elde olan verilerde vakaların %81'i hafif seyir göstermekle birlikte %14 vakada ağır pnömoni, %5 vakada ise solunum yetmezliği, ARDS ve multi organ yetmezliği gelişmektedir (8, 23).

SARS-CoV-2 teması ve ACE-2 reseptörleri ile vücuda girişinden sonra oluşan hızlı viral replikasyon masif epitelyal ve endotel hücre hasarına neden olmaktadır. Bu hücre hasarına yanıt olarak ACE-2 reseptör down regülasyonu ve antikor bağımlı aktivasyon sonucu gelişen agresif proinflamatuvar sitokin yapımına sekonder olarak vasküler geçirgenlik artışı ve sitokin fırtınası meydana gelmektedir. Birbirlerini tetikleyen bu durum bir kısır döngüye neden olmakta ve hastalığın ciddiyetini arttırmaktadır (24-26).

Bazı hastaların neden daha ağır geçirdiği ile ilgili yapılan bir çalışmada ciddi seyirli olgularda IFN-alfa, IFN-gama veya her ikisine karşı nötralizan immünglobulinler saptanmıştır. COVİD-19 hastalığının en önemli nedenleri abartılı kontrolsüz immün yanıt sonrası oluşan sitokin fırtınası ve buna bağlı ARDS ve bir diğeri MAS benzeri tablodur. Hastalarda sitokin fırtınası vasküler geçirgenliği arttırır, ödeme, yaygın şekilde enflamasyona neden olur, hiperkoagülasyon kaskadını tetikleyerek küçük ve büyük damarlarda koagülasyona neden olur, sonuç olarak

multi organ yetmezliğine neden olur. MAS benzeri tabloda ise yüksek CRP, LDH, ferritin, serum kreatinin, CK, IL-6 ve D-Dimer düzeyleri saptanır (26-29).

Hastaların takiplerinde koagülasyonda artma nedeni ile pulmoner emboli, serebrovasküler olaylar ve myokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler olaylar görülebilmektedir. Hastalar solunum semptomları olmadan da iskemik inme veya myokard enfarktüsü, ritim bozukluğu, miyokardit ile tanı alabilmektedirler.

Hastaların bir kısmında ise COVİD-19'un periferik kemoreseptörlerdeki ACE-2 reseptörlerini duyarsızlaştırması, karbondioksitin kanda yükselmemesi ve solunum reseptörlerini uyarmaması neticesinde kandaki parsiyel oksijen basıncı giderek düşebilir ve hastalar nefes darlığı hissetmeden bilinç bulanıklığı, senkop ile gelebilirler. Bu duruma sessiz hipoksi denilmektedir.

2.5.RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

COVİD-19 hastalığını görüntülemede direkt grafi (posteroanterio akciğer grafisi ya da yatan hastalarda anteroposterior akciğer grafisi) ve toraks BT kullanılmaktadır. Akciğer grafisinin tanı anında erken evrelerde duyarlılığı sınırlıdır. Hastalığın takibinde, yatan hastalarda ve yoğun bakım şartlarında takip edilen hastalarda günlük hatta saatlik takibinde yararlıdır.

SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerde radyolojik olarak enfeksiyonun başından sonuna kadar hiç görüntüleme bulgusu olmayabilir ya da kısa sürede ARDS'ye kadar ilerleyen görüntüleme bulguları görülebilir. COVID-19 pnömoniye ilerlerse erken evrede özellikle bilateral dağınık yerleşimli ya da belirli bir alanda kümelenmiş buzlu cam opasiteleri izlenir. Buzlu cam opasiteleri BT'de parankim zeminindeki vasküler ve bronşiyal işaretlerin seçilebildiği akciğer atenüasyonundaki puslu artışı ifade etmektedir. Bu buzlu camlar daha çok akciğerin periferik kısımlarında (%76), bilateral (%87,5), birkaç lobda birden (%78,8) ve lobların daha çok posterior bölgelerinde (%80,4) olan tutulumlar şeklinde olmaktadır (30). Takipte pnömoni bulguları ilerlediği zaman buzlu cam opasitelerinde artış, buzlu cam alanlarına eşlik eden retiküler patern (inter/intra lobüler septal kalınlaşma), vasküler

yapılarda belirginleşme (vazopleji) görülmektedir. Normalde vasküler yapılar akciğer periferine doğru ilerledikçe incelir, fakat COVID-19 pnömonisi seyrinde salgılan mediatörlere bağlı olarak buzlu cam opasitelerinin bulunduğu bölgelerde vasküler yapıların genişlediği görülmüştür (31, 32).

Vücut savunma sistemleri yeterli gelmezse ilerleyen dönemlerde bu buzlu cam opasiteler birleşip yoğunlaşarak konsolidasyon sahaları, hava bronkogramları gelişmekte ve eğer rezolüsyon olacaksa ya tersi yönde geriye dönerek bulgular geçmekte ya da fibrotik bantlar, traksiyon bronşektazi şeklinde izlenen bronş distorsiyonu, subplevral ince çizgilenmeler şeklinde değişik boyutlarda fibrotik sekeller bırakabilmektedir (32, 33).

Bu bulgular dışında bazı az görülen, COVID-19 pnömonisine spesifik olmayan görüntülerde görülebilmektedir. Bunlarda bir kaçına örnek verecek olursak; tipik olarak anjiyoinvaziv fungal enfeksiyonlarda görülen, nodül şeklinde konsolide bir alanın etrafında halka şeklinde görülen buzlu cam opasitesi olarak adlandırılan halo işareti; orgonize pnömoni için karakteristik olan ve buzlu cam alanlarının çevreleyen halka şeklinde konsolide alan olarak adlandırılan ters halo (atol) işareti ; etkilenmiş akciğer parankimindeki eksuda ile dolmuş alveollerin arasında henüz eksuda ile dolmamış ya da dolup boşalmış alveolar boşluklarının olduğu vakuol işareti, diğer COVID-19 radyoloji görüntüleridir (31, 34).

Pulmoner emboli çok sık eşlik ettiğinden, pnömoni bulgularının yanında lineer atelektaziler, periferik plevraya oturan enfark alanları, diafragma elevasyonları, unilateral veya bilateral plevral sıvı, pulmoner arter çapında artış, sağ kalp genişlemesi bulguları görülebilmektedir.

Bu kadar farklı ve değişik evrelerde akciğer görüntüleme bulguları olduğunda ilk günlerde COVID-19 tanısı ve takibi, hastaneler ve ülkeler arası farklılık gösterdiğinden Hollanda Radyoloji Cemiyeti tarafından çalışmaları temel alınarak geliştirilen CO-RADS (COVID-19 Reporting and Data System) (Tablo.1) dünya çapında tomografi sonuçlarında bir standardizasyon getirmiştir (35, 36).

Tablo.1: COVİD-19 Reporting and Data System

Kategori	COVİD-19 İlişkili Akciğer Tutulum Olasılığı	Toraks BT Bulguları
CO-RADS 1	Yok/Çok düşük	Normal ya da Non-infeksiyoz bulgular (amfizem, fibroziz, nodül, kitle, efüzyon vb…)
CO-RADS 2	Düşük	Buzlu cam opasitesi (BCO) olmaksızın lober konsolidasyonlar, tomurcuklanan ağaç görünümü, kavitasyon vb
CO-RADS 3	Belirsiz	Yuvarlak ve periferal dağılım göstermeyen ve sentrilobüler olmayan küçük BCO, tek yuvarlak konsolide lezyon çevresi BCO, spesifik dağılım göstermeyen ya da tek taraflı BCO
CO-RADS 4	Yüksek	Küçük ama periferik yerleşimli tek taraflı BCO, diğer tipik bulgular olmaksızın multifokal konsolidasyon
CO-RADS 5	Çok Yüksek	Bilateral periferik BCO, multifokal yuvarlak BCO, belirgin bazal subprevral fibrotik bantlar (geç evre)

2.6.TEDAVİ VE YATIŞ

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı salgın haline geldiğinden itibaren her yeni ulaşılan veri ve araştırma ile salgını ve virüsün yıkıcı etkilerini durdurabilecek tedaviler denenmiştir. Denenen tedavilerin ana hedefi viral inhibisyonu sağlamak, kalıcı bağışıklık oluşturmak ve sitokin fırtınasını baskılamak olmuştur. Salgının ilk başlarında eldeki veriler ile ateşi olan ve PCR testi ile kesin tanı almış COVID-19 olgularında Hidroksiklorokin ve Oseltamivir başlanması önerilmiştir. Hidroksiklorokin bir klorokin analoğu olup günümüzde otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır. Pandeminin ilk zamanlarında virüsün ACE-2 reseptörüne bağlanmasına engel olduğu ve enfeksiyonu önlediği düşünülmekteydi. Bu tedavilerin yanında pnömonisi olan olgularda Azitromisin eklenebileceği, buna rağmen bu tedavilere yanıt alınamayan ağır seyirli olgularda viral replikasyonu bozan RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini seçici inhibe eden Favipiravir veya HIV-1

tedavisinde kullanılan virüs partikül oluşmasını inhibe eden bir proteaz inhibitörü olan ve karaciğerde CYP3A enzimini inhibe ederek Lopinavir'in aktivitesini arttıran Lopinavir/Ritonavir ikilisinin eklenmesi önerilmiştir. Lopinavir/Ritonavir ülkemizde rutin kullanılmamıştır, Sağlık Bakanlığı rehberinde sadece gebelerde kullanımı önerilmiştir (10).

Vaka sayılarının artması ve eldeki verilerin çoğalması ile rehber 14 Nisan 2020 tarihinde güncellenmiş ve bu rehberde Oseltamivir tedaviden kaldırılmıştır. Bunun yanında ayaktan takip edilecek hastalarda Hidroksiklorokin verilmeye devam edilmesi, yatırılarak izlenecek olan hastalara Azitromisin de eklenebileceği belirtilmiştir. Daha ağır pnömonisi olan olgularda önceki rehberde olduğu gibi Hidroksiklorin ve/veya Favipiravir ile Azitromisin verilebileceği önerilmiştir. İlk rehberlere göre yeni eklenen tedavi olarak, yapılan çalışmada kompleman aracılı endotel hasarı ve SARS-CoV-2 spike proteininin alternatif kompleman yolunu aktive ettiği ve COVID-19 olgularında arteriyal/venöz trombüs komplikasyonlarının görülmesine neden olduğu için özellikle hastanede yatırılarak takip edilecek pnömonili hastalarda kontrendikasyon yoksa Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin eklenmesi önerilmiştir. Bu nedenle günde bir kez 40 mg Enoksaparin (veya ağırlığı >120 kg veya vücut kitle indeksi (BMI) >35 kg/m2 olan kişiler için günde iki kez 40 mg) gibi standart profilaktik doz kullanımını benimsemiştir. Giderek ağırlaşan veya yoğun bakımlarda tedavi edilen hastalarda Tosilizumab, Anakinra, Konvelasan Plazma verilebileceği belirtilmiş olmakla birlikte sistemik steroid yalnızca ARDS gelişen olgularda önerilmiştir. İmmun (Konvalesan) Plazma tedavisinin semptomların başlamasından sonra en geç 7 gün içerisinde kullanılması önerilmiştir (10, 37). İmmün plazma bir enfeksiyonu geçirip iyileşmiş olan kişilerden bu enfeksiyon etkenine karşı gelişen antikorların hasta olan kişilere nakledilmesi amacıyla alınan plazma demektir. Bu plazmalarda yüksek titrede antikor olduğu öngörülerek hastaya verilir ama farklı kişilerin enfeksiyona yanıtı da farklı olduğundan her plazmanın aynı olamamasına yol açar ve dolasıyla her immün plazmanın da etkinliği farklı olmaktadır. Tabi ki kan ürünü olduğundan standart transfüzyon komplikasyonları, nonhemolitik febril reaksiyon, allerjik reaksiyonlar, anafilaksi, transfüzyona bağlı enfeksiyon bulaş riski gibi riskleri mevcuttur. Özellikle IgA eksikliği olanlarda diğer kan ürünlerinin transfüzyonunda olduğu gibi immün

plazma transfüzyonunda anafilaksi riski artmıştır. Bu yüzden her transfüzyon öncesi önerilmemekle birlikte immün plazmanın etkinliği tam kanıtlanmadığından öncesinde bakılabiliyorsa IgA düzeylerine bakılması önerilmektedir.

RECOVERY çalışmasındaki kortikosteroidlerle ilgili bulgular, kortikosteroidlerin pandeminin başında viral klirensi bozabileceği düşünülerek önerilmemesini görüşünü çürütmüştür. Hatta elde edilen veriler hastalığın seyrini olumlu yönde çevirdiğini göstermiştir. Bu yüzden oksijen ihtiyacı gelişen hastaların tedavisine Deksametazon 6 mg/gün ya da 0.5-1 mg/kg/gün Metilprednizolon eklenmesi önerilmiştir (8, 10, 38-40).

Gebelerde ise Prednizolon ve Hidrokortizonun büyük oranda plasenta tarafından metabolize ediliyor olması ve Dekzametazonun plasentadan geçebiliyor olması nedeni ile Prednizolon 40 mg/gün tablet ya da oral alamayacak durumda olan hastalara IV Hidrokortizon 80 mg olarak günde 2 sefer verilmesi önerilmiştir (40, 41).

7 Kasım 2020 tarihinde yayımlanan COVID-19 tedavi rehberinde, glukokortikoid tedavisine rağmen iyileşme sağlanamayan ve makrofaj aktivasyon sendromu bulguları gelişmiş olan, semptomları hızlı ilerleyen hastalarda endikasyon dışı ilaç talebi ile IL-6'yı inhibe eden Tosilizumab ya da IL-1 antagonisti Anakinra kullanılması önerilmiştir (10).

Sonrasında yapılan araştırmalarda Hidroksiklorokin ve Azitromisin etkisiz bulunup rehberlerden kaldırılmış ve kortikosteroid, Favipiravir ve düşük molekül ağırlıklı heparin COVİD-19 hastalığı seyrinde kullanılan tedaviler olmuşlardır. Kolşisin ise antienflamatuvar etkisinden yararlanmak için birçok hastada denenmiştir.

Sağlık Bakanlığı'nın 10 Haziran 2021'de güncellenen rehberine gore COVID-19 olguları 3 gruba ayrılmışlardır. Komplike olmayan hastaların ve hafif-orta seyirli pnömonisi olan olguların ayaktan izlenebileceği belirtilmiştir.

Bunlar;

1-Komplike olmayan hastalar:

- Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı <24, SpO2> %93 oda havasında) ve
- Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar olarak değerlendirilmektedir.

2-Pnomonisi olan hastalar:

- Hafif-orta seyirli pnömoni;
  - Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup,
  - Solunum sayısı < 30/dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi > %90 üzerinde olan ve
  - Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar olarak değerlendirilmektedir.
- Ağır seyirli pnömoni;
  - Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup
  - Takipnesi (≥30/dakika) mevcut, oda havasında SpO2 düzeyi ≤ %90 altında olan ve
  - Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar olarak değerlendirilmektedir.

3-Yoğunbakım ihtiyacı olan hastalar;

- Dispne ve solunum distresi olan
- Solunum sayısı ≥ 30/dk
- PaO2/FiO2 < 300 olan
- Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO2 < % 90 veya PaO2 < 70 mmHg olan
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ve olağan sistolik kan basıncından 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg),
- Taşikardi > 100/ dk
- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi,
- İmmunsupresyonu olan hastalar,
- Troponin yüksekliği ve aritmi,
- Laktat > 2 mmol
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmaratus gibi cilt bozukluklarının varlığı (10).

Genel durumu kötüleşen ve dispnesi artan hastalarda imkan varsa yüksek akım oksijen tedavisi başlanmış, imkân olmayan kliniklerde tercihen negatif basınçlı odalarda devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulanmıştır. Solunum işi artan ve H-Flow yeterli gelmeyen hastalara NIMV desteği sağlanmıştır. Başarılı olunamayan ya da uygun olmayan hastalar entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştır.

Hastalarda viral maruziyet, komorbiditeler ve immun sistem yetersizliliği durumunda sitokin fırtınası gelişmektedir. Sitokin fırtınası; bağışıklık sisteminde immünopatolojik bir etkiye yol açarak damar dışına kaçağa, koagülopatiye, akut akciğer hasarına, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS), hipotansiyona, hipoperfüzyona, organ yetmezliğine ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Sitokin fırtınasının başlıca sorumlu sitokinleri interlökin IL-1, IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör (TNF)-α, çok sayıda proinflamatuvar kemokin ve interferon (IFN)-γ olarak sıralanabilir (42-46).

Sitokin fırtınası tedavisinde, membrana bağlı IL-6 reseptörüne özgül olarak bağlanarak IL- 6'nın neden olacağı sinyal iletimini durduran Tosilizumab ve IL-1'in dokuya vereceği zararın engellenmesi için geliştirilen insan IL-1 reseptör antagonist proteini Anakinra kullanılmıştır (47, 48).

Zaman geçtikçe yeni araştırmalar eklenmeye devam etmektedir. Güncel olarak COVİD-19 seyrinde kortikosteroid ve DMAH yatarak tedavi olacak olan hastalarda ana tedaviyi oluşturmakta, 65 yaş üstü hastalarda ayaktan veya yatarak tedavilerde molnupiravir destekleyici tedavi olarak verilebilmektedir.

2.7.PROGNOSTİK BELİRTEÇLER

COVİD-19 seyrinde hastalığın ciddiyetini erken dönemde belirleyebilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda enfeksiyon seyrinde kötüye gidişe neden olan en önemli sebebin hızlı ilerleyen viral replikasyona verilen abartılı ve düzensiz konak yanıtı olduğu görülmüştür.

Birçok çalışmada lenfopeni ve Nötrofil/Lenfosit oranının artışı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. SARS-CoV-2 virüsü direkt olarak lenfositlere invaze olarak hasar vermektedir. Salınan inflamatuvar sitokinler de lenfositleri apoptozise sürükleyerek azalmalarına neden olmaktadırlar. Lenfosit sayısının eşik değeri olarak 800/microL alındığında, daha da düşen değerler hastalığın ciddileştiğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (49).

LDH, diğer doku yıkımına neden olan hastalıklarda olduğu gibi, COVID-19 enfeksiyonu seyrinde kötüye gidişte kandaki seviyeleri artmaktadır.

CRP, enflamasyonda en önce artan belirteçlerden biridir ve 100 mg/L ve üzerindeki değerler kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.

Ferritin, bir diğer genel pozitif akut faz reaktanıdır ve COVID-19 enfeksiyon seyrinde 500 mcg/L düzeyinin üstüne çıkması kötü prognozla ilişkilidir.

COVID-19'da pıhtılaşma sistemi belirgin olarak aktive olmuştur. D-dimer ve protrombin zamanı artarken, trombosit sayısı bazen artmakla birlikte genel olarak düşer. En fazla çalışılan ve en güçlü kanıta sahip prognostik belirteçlerden biri D-dimer düzeyidir. D-dimer değeri 1000 ng/mL düzeyinin üstüne ne kadar çok çıkarsa daha kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur. Fibrinojen artışı COVİD-19 hastalarında enfeksiyonun göstergesi olarak görülmekle birlikte ilerleyen zamanlarda azalması DIC olasılığını göstermektedir.

PCT, genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda yükseldiği düşünülse de COVID-19 enfeksiyonu seyrinde primer olarak SARS-CoV-2'ye bağlı olarak da yükselebildiği gibi, sekonder bakteriyel enfeksiyon geliştiği zaman da yükseldiği gözlenmiştir.

Hastalar takiplerinde Multi Organ Yetmezliği (MODS)'ne girebilirler ve AST, ALT, BUN, kreatinin değerleri yükselebilir, HGB değerleri düşebilir (50-59).

2.8.SEKONDER ENFEKSİYONLAR

COVİD-19 pnömonisi seyrinde sekonder enfeksiyonlar bazen SARS-CoV-2 virüsü ile aynı zamanda ko-enfeksiyon olarak, bazen de uzamış hastane/yoğun bakım yatış durumunda ve altta yatan bağışıklığı baskılayan hastalık ya da tedaviler sonucunda

COVID-19 pnömonisi üzerine eklenmiş ikincil enfeksiyonlar olarak gözlenmektedir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna viral olarak eşlik edebilen virüsler; influenza, rhinovirus, parainfluenza, metapneumovirus, HIV olabilmektedir. Bakteriyel olarak *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* veya fungal olarak *Candida species, Aspergillus flavus, Mucormycosis* eşlik edebilir. Bu etkenler COVİD-19 enfeksiyonunun yanında tek başlarına eşlik edebildikleri gibi birden çok etkenin de eşlik ettiği çok sayıda vaka mevcuttur (60-67).

2.9.LONG COVİD

Salgının başladığı günden itibaren COVID-19 ile enfekte olan hastaların semptomları çeşitli olduğu kadar bu semptomların başlama ve bitiş süreleri de birbirinden farklı olmaktadır. Yapılan gözlemlerde hastalığın başlangıcından itibaren 4 haftaya kadar COVID-19 semptomlarının devam ettiği döneme 'Akut-COVID' dönemi denilmesi kararlaştırılmıştır. Çoğu hastanın semptomları bu dönemde sonlanmasına rağmen bazı hastaların semptomlarının daha da uzadığı görülmüştür. Bu yüzden 4. hafta ile 12. hafta arasındaki COVID-19 semptomlarının devam ettiği dönem 'Subakut-COVID' veya 'Post-COVID' dönemi olarak isimlendirilmiştir. 'Long COVID' terimi ise hem devam eden semptomatik COVID-19'u (4 ila 12 hafta arası); hem de COVID-19 sonrası (12 hafta veya daha fazla) semptomların devam etmesi veya COVID-19 ilişkili yeni semptomlar, bulguların eklenmediği, kalıcı fiziksel, tıbbi ve bilişsel sekellerin kaldığı dönemi tanımlamaktadır (39, 68).

Long COVID olarak düşünülen hastaların en sık şikayetleri yorgunluk, uykusuzluk, devam eden kuru öksürük, yaygın kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, nefes darlığı, miyalji, göğüs ağrısı, çarpıntı, hafıza ve konsantrasyon sorunları olmaktadır. Post-COVID takip edilen hastaların bazalinde olan en yaygın komorbiditeleri ise hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovaskuler hastalık, akciğer hastalığı ve obezite olduğu görülmektedir (69).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası hastalarda uzamış öksürük ve nefes darlığının devam etmesi sık karşılaşılan bir durum olmuştur. Akciğer tutulumu olan

COVID-19 hastalarında öksürük ve nefes darlığı pulmoner tutulumun iyileşme sürecine uyarak zamanla yavaş yavaş düzelebilir ya da enfeksiyonu sürecinde akciğer fibrozisi, bronşektazi ve pulmoner emboli gibi pulmoner vaskuler hastalıkların olduğu pulmoner komplikasyonlar gelişebilir. Hastalar asemptomatik olsalar bile bilgisayarlı tomografide ciddi parankim tutulumu görülebilir ve bu tutulum pulmoner fibrozis ile sonuçlanabilir. Bu komplikasyonlar sonucunda hastalar oksijen bağımlı hale gelebilmektedirler (70).

2.10.AŞILAR

Yeni aşı geliştirme çalışmaları 4 fazda gerçekleştirilmektedir. Faz 1 çalışmada aşı genellikle 50-100 kadar gönüllü üzerinde güvenlilik ve etkin dozun saptanması amacıyla uygulanmaktadır. Faz 1 çalışmada etkili ve güvenli olduğu saptanan aşı Faz 2 çalışmaya geçer. Faz 2 çalışmada 400 ile 1000 gönüllü arasında, bu gönüllüler farklı yaşta sağlıklı ve bazen altta yatan hastalığı olan kişiler olabilir, çoğu zaman plasebo kontrollü olarak denenmektedir. Bu aşamada da etkin ve güvenilir olduğu gösterilen aşı Faz 3 çalışmaya alınır. Faz 3 çalışmada on binlerle ifade edilen, çok merkezli, farklı yaşta, sağlıklı veya altta yatan hastalık özelliklerine sahip geniş gönüllülerde plasebo kontrollü olarak yapılır. Bu faz çalışmaları sonucu yine etkin ve güvenilir bulunan aşılar ruhsat onayı için başvurulup, bu onayın alınmasından sonra kişilerin kullanımına sunulmak üzere pazarlanmaya başlanmaktadırlar. Aşının acil kullanım onayı veya ruhsat alması sonrası yapılan çalışmalar Faz 4 çalışma olarak adlandırılır. Bu durumda ruhsatlanmış iki aşının etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılması icin bir Faz 4 çalışma yapılabilir veya ruhsatlı aşı ile uzun süreli bir gözlemsel çalışma ile etkinlik ve güvenlilik verisi toplanabilir.

COVID-19 pandemisi sırasında durumun acilliyeti gözönüne alınarak çoğu erken faz çalışmaları Faz 1 ve 2 kombine olarak yapılmıştır.

Hepsi DSÖ tarafından onaylanmamış olmakla birlikte dünyanın farklı ülkelerinde yerel otoriteler tarafından onay verilerek kullanılmakta olan toplam 17 farklı COVID-19 aşısı mevcuttur.

Ülkemizde şimdiye kadar 3 farklı aşı salgının tekrar atak yapmaması için toplum bağışıklamasında kullanılmıştır. Sinovac (Coronavac) aşısı inaktiv virüs aşısıdır. BionThec /Pfizer aşısı (Comirnaty, Tozinameran, BNT162b2) lipid nanomoleküller içine yerleştirilmiş, virüsün diken proteinini kodlayan mRNA ile geliştirilmiş bir aşıdır. Turkovac inaktif virüs aşısıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi ve Yöntem

- Dahil edilme kriterleri:
  - 18 yaş üstü hastalar
  - COVID-19 PCR pozitif olmaları
  - Yoğun bakım takibi ihtiyaçları olması

- Dışlanma kriterleri:
  - 24 saatten az YBÜ yatışı olan hastalar
  - İzolasyon amacı ile COVID YBÜ'ye yatışı olan hastalar
  - Pik dönemlerinden önce YBÜ'ye yatırılmış olup hala yatışı devam eden hastalar

- Bakılan parametreler: Yaş, cinsiyet, hastaların komorbiteleri, COVİD-19 aşı durumları, immünsüpresif ilaç geçmişleri, yoğunbakıma kabul edildikleri andaki SOFA ve WHO COVİD-19 skalası değerleri, hastaneye yatıştaki CO-RADS değerleri, yoğunbakıma alındıkları sıradaki biyokimyasal parametreleri, yoğunbakımdaki takiplerinde ihtiyaç duydukları tedavi (Vazopressör, NIMV, H-Flow, Mekanik ventilasyon, CVVHD, ECMO, sitokin filtresi, inhale NO), ek gelişen akciğer kaynaklı enfeksiyonlar, hastanede kalış süreleri, taburcu olan hastaların sonraki 6 aylık takiplerindeki özellikler (oksijen ihtiyaçları, pulmoner tromboemboli geçirmeler, sekel fibrotik değişiklikler ve mMRC dispine skorları)

3.2.Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup 22.07.2022 tarih ve 09.2022.958 protokol numarası ile onaylanmıştır.

3.3.İstatiksel Analiz

İstastiksel analizler Jamovi programı ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Smirnov testi ile değerlendirildi ve normal dağılan değişkenlerde ortalama (mean) ve standart sapma (SD), normal dağılmayan değişkenlerde median (ortanca) ve minimum-maksimum değerleri verildi.

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin gruplar arası ortalama karşılaştırmalarında Unpaired t-testi veya tek yönlü ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise median karşılaştırması Mann-Whitney-U testi veya Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Tüm istatistiki testler çift yönlü olup 0.05'ten küçük veya eşit p değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Toplam olgu sayısı 510' dur. 1. dalga olgu sayısı 61 (%12), 2. dalga olgu sayısı 148 (%29.1), 3. dalga olgu sayısı 187 (%37.6), 4. dalga olgu sayısı 114 (%22.2) (Tablo.2). Tüm olguların 217 (%42.5) kadın, 293 (%57.5) erkektir (Tablo.3).

Tablo.2: Dalgalardaki olgu sayıları

	n	%
1. Dalga	61	12.0
2. Dalga	148	29.1
3. Dalga	187	36.7
4. Dalga	114	22.2
Total	**510**	**100.0**

Tablo.3: Toplam kadın/erkek oranı

	n	%
Kadın	217	42.5
Erkek	293	57.5
Total	**510**	**100.0**

Cinsiyet dağılımı 3. Dalgada eşit olmasına rağmen genele baktığımızda istatiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir, yoğun bakımda takip edilen kadın sayısı erkek sayısından daha azdır (p=0.039). 1. Dalga kadın hasta sayısı 22 (%36.1) erkek hasta sayısı 39 (%63.9), 2. Dalga kadın hasta sayısı 53 (35.8) erkek hasta sayısı 95 (64.2), 3. Dalga kadın hasta sayısı 94 (%50.3) erkek hasta sayısı 93 (%49.7), 4. Dalga kadın hasta sayısı 48 (%43.6) erkek hasta sayısı 66 (56.4) olarak dağılım göstermiştir (Tablo.4).

Tablo.4: Dalgalar arası cinsiyet dağılımı

		Cinsiyet		p
		Kadın	**Erkek**	
1. Dalga	**n**	**22**	**39**	0.039
	%	36.1	63.9	
2. Dalga	**n**	**53**	**95**	
	%	35.8	64.2	
3. Dalga	**n**	**94**	**93**	
	%	50.3	49.7	
4. Dalga	**n**	**48**	**66**	
	%	43.6	56.4	

Tüm olgularda median yaş 70 (IQR 59-80) olarak saptanmıştır. Minimum yaş 23 maksimum yaş 101dir. Dalgalarda yaş dağılımları incelendiğinde istatiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır (p<0.001). Dalgalar kendi aralarında karşılaştırıldığında 1. dalga - 2. dalga ve 1. dalga – 3. dalga arasında yaş dağılımı açısından fark saptanmamıştır (p:0.212 ve p:0.227) (Tablo.5)

Tablo.5: Dalgalar arası yaş dağılımı

YAŞ			**p**
1. Dalga	Median	66	<0.001
	Min	23	
	Max	98	
	IQR	17	
	25 – 75 persantil	59 – 76	
2. Dalga	Median	62	
	Min	27	
	Max	95	
	IQR	20	
	25 – 75 persantil	54 – 74	
3. Dalga	Median	72	
	Min	23	
	Max	101	
	IQR	25	
	25 – 75 persantil	55 – 80	
4. Dalga	Median	78	
	Min	32	
	Max	95	
	IQR	13	
	25 – 75 persantil	72 – 85	

Yoğun bakımda takip edilen hastaların aşılama durumları değerlendirilmiştir. Türkiye'de ilk Sinovac aşısı Ocak 2021'de yapılmaya başlandığı için 1. dalgada aşılama yoktu. 1. dalga dışarıda tutulursa geriye kalan 449 hasta içerisinde hiç aşı yaptırmayan 323 (%71.9) hasta saptanmıştır. 2. dalga zamanı aşılama yeni başladığından çok az hastanın aşı yaptırdığı tespit edilmiştir. Ancak aşılamanın yaygınlaşmasına rağmen 3. ve 4. dalgalarda de aşılamanın az olduğu görülmüştür. 2. dalgada en az 1 doz aşısı olan 12 (%8) hasta saptanmıştır. 3. dalgada en az 1 doz aşısı olan 71 (%38) hasta mevcutken, 4. dalgada en az 1 doz aşısı olan 43 (%37.7) hasta mevcuttu. 2. dalgada aşılamanın yeni başlamasına ve belirli bir gruba yapılmasına bağlı olarak 2 doz aşısı olan yalnızca 4 (%2.7) hasta tespit edilmiştir. 3. dalgada 61 (%32.6) hastanın 4. dalgada ise 40 (%35.1) hastanın en az 2 doz aşı yaptırdığı tespit edilmiştir. 1. ve 2. dalgalarda aşılamanın henüz başlamaması veya belirli gruplara yapılıyor olması nedeniyle 3 doz ve üzeri aşı yapılmış olan hasta bulunmamaktadır. 3. dalgada 27 (%14.4) hasta, 4. dalgada 22 (%19.3) hasta en az 3 doz aşılı olarak tespit edilmiştir (Tablo.6).

Tablo.6: Dalgaların aşılama durumları

		Aşı olan		**Aşı olmayan**		
		taburcu	**ex**	**taburcu**	**ex**	**p**
2. dalga	**n**	**4**	**8**	**27**	**109**	0.277
	%	34%	66%	20%	80%	
	toplam	**12**		**136**		
	%	8.1%		91.9%		
3. dalga	**n**	**11**	**60**	**19**	**97**	1
	%	15.5%	84.5%	16.4%	83.6%	
	toplam	**71**		**116**		
	%	38%		62%		
4. dalga	**N**	**12**	**31**	**8**	**63**	0.04
	%	28%	72%	11%	89%	
	toplam	**43**		**71**		
	%	37.7%		62.3%		
toplam	**n**	**27**	**99**	**54**	**269**	0.7
	%	21.4%	78.6%	16.7%	83.3%	

Hastaların komorbiteleri değerlendirildiğinde en sık hipertansiyon (HT) karşımıza çıkmıştır ve hipertansiyonu olan hasta sayısı 275 (%53.9) olup YBÜ'de takip edilen hastaların yarısından fazlasında bulunmaktaydı. Dalgalara göre dağılıma bakacak olursak 1. dalgada 34 (%55.7) hasta, 2. dalgada 79 (%53.4) hasta, 3. dalgada 99 (%52.9) hasta, 4. dalgada 63 (%55.3) hasta hipertansiyon tanılı olup dalgalar arasında benzer oranlarda saptanmıştır (p=0.969).

İkinci en sık komorbite Diyabetes Mellitus (DM) olup toplam 178 (%34.9) hastada bulunmaktaydı. Dalgalar arasında dağılıma bakacak olursak 1. dalgada 23 (%37.7) hastada, 2. dalgada 59 (%39.9) hastada, 3. dalgada 64 (%34.2) hastada ve 4. dalgada 32 (%28.1) hastada bulunmakta olup dalgalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.241).

Diğer en sık komorbiditeler ise sırasıyla 109 (%21.4) hasta ile koroner arter hastalığı, 67 (%13.1) hasta ile kronik böbrek yetersizliği, 53 (%13.1) hasta ile kronik obstruktif akciğer hastalığı olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda malignite sıklığı 72 hasta ile %14.1 olarak tespit edilmiştir. Solid organ maligniteleri 51 (%70.8) hastada, hematolojik maligniteler 18 (%25) hastada saptanmıştır. Üç hastada ise hem solid organ hem de hematolojik malignite mevcuttu. En sık malignite ise 15 (%20.8) hasta ile akciğer kanseri olarak tespit edilmiştir.

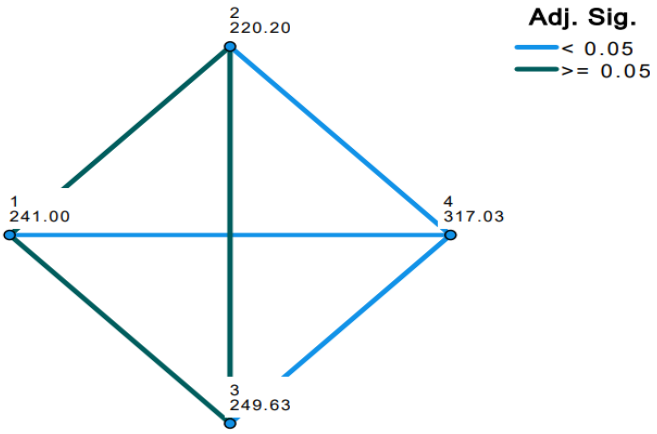
Hastaneye başvurusunda iskemik svo olarak gelen ve yapılan testlerde COVİD PCR pozitif çıkıp hipoksik olmaları nedenli YBÜ'ye alınan toplam 11 hasta bulunmaktaydı. Bunların dalgalara göre dağılımı 1. dalgada 3 (%4.9) hasta, 2. dalgada 3 (%2) hasta, 3. dalgada 1 (%0.5) hasta ve 4. dalgada 4 (%3.5) hasta idi.

Tüm hastaların Charlson Komorbidite İndeksi median 4 (IQR 3-5) olarak saptanmıştır. Dalgalar arasında komorbidite dağılımları incelendiğinde istatiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır (p<0.001). Dalgaların ikili karşılaştırmalarına göre 1. dalga - 2. dalga, 1. dalga – 3. dalga, 2. dalga – 3. dalga arasında komorbidite dağılımı açısından fark saptanmamıştır (p:0.347, p:0.668 ve p:0.066) (Tablo.7) (Şekil.2).

Tablo.7: Dalgalar arasında Charlson Komorbidite Indeksinin karşılaştırılması

CHARLSON KOMORBİDİTE INDEKSİ			p
1. Dalga	Median	4	<0.001
	Min	0	
	Max	9	
	IQR	3	
	25 – 75 persantil	2 – 5	
2. Dalga	Median	3	
	Min	0	
	Max	10	
	IQR	3	
	25 – 75 persantil	2 – 5	
3. Dalga	Median	4	
	Min	0	
	Max	10	
	IQR	2	
	25 – 75 persantil	3 – 5	
4. Dalga	Median	5	
	Min	1	
	Max	9	
	IQR	2	
	25 – 75 persantil	4 – 6	

Şekil.2: Dalgalar arasında Charlson Komorbidite Indeksinin karşılaştırılması



Çeşitli sebeplere bağlı olarak immünsupresyonu olan toplam 66 (%12.9) hasta YBÜ'de takip edilmiştir. Dalgalar arasında dağılıma bakacak olursak 1. dalgada 9 (%14.8) hastada, 2. dalgada 22 (%14.9) hastada, 3. dalgada 17 (%9.1) hastada ve 4. dalgada 18 (%15.8) hastada immünsupresyon saptanmıştır. Dalgalar arasından istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.267).

Radyolojik değerlendirme CO-RADS sistemine göre yapılmıştır. Hastaların tamamının radyolojik değerlendirmeleri mevcuttu. Dağılımına bakıldığı zaman 5 (%1) hasta CO-RADS-1, 14 (%2.7) hasta CO-RADS-2, 93 (%18.2) hasta CO-RADS-3, 66 (%12.9) hasta CO-RADS-4, 332 (%65.1) hasta CO-RADS-5 ile uyumlu radyolojik görüntüye sahipti. Olguların çoğunun CO-RADS-5 olması nedeni ile hastalar CO-RADS-5 ve diğerleri olarak ayrıldığında; 1. dalgada 39 (%63.9) hasta, 2. dalgada 113 (%76.4) hasta, 3. dalgada 132 (%70,6) hasta ve 4. dalgada 48 (%42.1) hasta CO-RADS-5 olarak YBÜ'de takibe alınmıştır (p<0.001) (Tablo.8 , Tablo.9). 4. dalgada oran olarak CO-RADS-5 daha az saptanmıştır. Diğer dalgalara göre daha az akciğer tutulumu olmasına rağmen YBÜ takibi gerektirecek ciddiyette hastalık varlığına veya eşlik eden komorbid durumlara bağlanabilir.

Tablo.8: CO-RADS 5'in dalgalar arası karşılaştırması

		CO-RADS		**p**
		Diğerleri	**CO-RADS-5**	
1. Dalga	**n**	22	39	<0.001
	%	36.1%	63.9%	
2. Dalga	**n**	35	113	
	%	23.6%	76.4%	
3. Dalga	**n**	55	132	
	%	29.4%	70.6%	
4. Dalga	**n**	66	48	
	%	57.9%	42.1%	

Tablo.9: CO-RADS dağılım oranları

CO-RADS	**n**	**%**
1	5	1
2	14	2.7
3	93	18.2
4	66	12.9
5	332	65.1
Total	**510**	**100.0**

Tüm hastalar WHO skalasına göre değerlendirildiğinde hastaların 267'sinin (%52.4) WHO-6 olduğu saptanmıştır. WHO 1-2-3 ayaktan hafif hastalık, 4-5 yatarak tedavi edilen orta düzeyde hastalık 6 ve üzeri yatarak tedavi edilen ağır hastalığı ifade etmektedir. Buna göre gruplandığında hastaların 402' si (%78.8) yatarak tedavi edilen ağır hasta olarak saptanmıştır. Hastaların YBÜ'ye kabul edildiği sıradaki WHO skalasına bakıldığı zaman minimum 4 ve maximum 9 (median:6) olacak şekilde kabul edildiği görülmüştür. WHO skalası 4 olan 5 (%1) hasta, 5 olan 103 (%20.2) hasta, 6 olan 267 (%52.4) hasta, 7 olan 8 (%1.6) hasta, 8 olan 56 (%11) hasta ve 9 olan 71 (%13,9) hasta bulunmaktaydı. 3. dalgada WHO skalasına göre yatarak ağır olarak nitelendirilen hasta oranı %96.8'di ve diğer piklere göre belirgin yüksekti, bu da istatiksel olarak anlamlıydı (p<0,001) (Tablo.10 , Tablo.11).

Tablo.10: Dalgalar arası WHO skala farklılıkları

		WHO skalası			**p**
		Yatarak Hafif	**Yatarak Ağır**	**Total**	
1. Dalga	**n**	25	36	61	<0.001
	%	41%	59%		
2. Dalga	**n**	53	95	148	
	%	35.8%	64.2%		
3. Dalga	**n**	6	181	187	
	%	3.2%	96.8%		
4. Dalga	**n**	24	90	114	
	%	21.1%	78.9%		
Total	**n**	108	402	510	
	%	21.2%	78.8%		

Tablo.11: Genel WHO skalası dağılımı

		n	**%**
WHO Skalası	**1**	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	5	1
	5	103	20.2
	6	267	52.4
	7	8	1.6
	8	56	11
	9	71	13.9

4.2. Yoğun Bakım Yatışı Özellikleri

Çalışmaya alınan COVID-19 hastalarının yoğun bakıma geliş yerleri değerlendirildiğinde 296 (%58) hastanın servislerden, 214 (%42) hastanın ise acil servisten yatırıldığı tespit edilmiştir. Dalgalar birbiri ile kıyaslandığında hastaların yoğun bakıma geliş yerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0.025) (Tablo.12).

Tablo.12: Yoğun bakıma yatan hastaların geliş yerlerinin karşılaştırılması

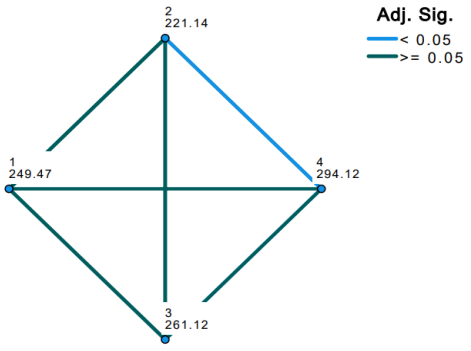
		Yoğun Bakıma Geliş Yeri			**p**
		Acil Servis	**Servis**	**Total**	
1. Dalga	**n**	**29**	**32**	61	0.025
	%	47.5	52.5		
2. Dalga	**n**	**48**	**100**	148	
	%	32.4	67.6		
3. Dalga	**n**	**80**	**107**	187	
	%	42.8	57.2		
4. Dalga	**n**	**57**	**57**	114	
	%	50	50		
Total	**n**	**214**	**296**	510	
	%	42	58		

Çalışmaya alınan yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının gelişinde medyan SOFA skoru 6 (IQR 4 – 8) olarak saptanmıştır. Dalgaların geliş SOFA skorları birlikte kıyaslandığında dalgalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Detaylı analizde bu farklılığın 2. Dalga ile 4. Dalga arasından kaynaklandığı görülmüştür. Diğer dalgaların bireysel kıyaslanmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo.13, Tablo.14) (Şekil.3).

Tablo.13: Genel SOFA skorlaması

		n	%
SOFA	**1**	2	0.4
	2	5	1
	3	12	2.4
	4	175	34.3
	5	64	12.5
	6	62	12.2
	7	26	5.1
	8	31	6.1
	9	28	5.5
	10	46	9
	11	23	4.5
	12	15	2.9
	13	6	1.2
	14	8	1.6
	15	3	0.6
	16	2	0.4
	17	1	0.2
	18	1	0.2
Total		510	100

Şekil.3: SOFA skorunun dalgalar arası karşılaştırması



Tablo.14: Dalgaların geliş SOFA karşılaştırması

SOFA SKORU			p
1. Dalga	Median	5	<0.001
	Min	1	
	Max	18	
	IQR	6	
	25 – 75 persantil	4 – 9	
2. Dalga	Median	4	
	Min	1	
	Max	15	
	IQR	4	
	25 – 75 persantil	4 – 7.5	
3. Dalga	Median	5	
	Min	2	
	Max	14	
	IQR	5	
	25 – 75 persantil	4 – 9	
4. Dalga	Median	6	
	Min	4	
	Max	9	
	IQR	3	
	25 – 75 persantil	6 – 8	

Hastaların yoğun bakıma kabulü esnasında yapılan tetkik sonuçları Tablo.15'te verilmiştir. Tetkik sonuçları dalga dönemleri arasında kıyaslandığında Ferritin ve LDH dağılımları dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastaların başvuru esnasındaki ferritin değerleri dalga dönemlerine göre kıyaslandığında 1. dalgada 621.5 (IQR 335.5 – 1244), 2. dalgada 989 (IQR 531.5 – 1898), 3. dalgada 936 (IQR 427 – 1986), 4. dalgada 591 (IQR 258 – 1026) olarak saptanmıştır ve bu değeler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Detaylı analizde bu farklılığın 1. Dalga ile 2. Dalga, 2. Dalga ile 4. Dalga ve 3. Dalga ile 4. Dalga arasından kaynaklandığı görülmüştür. Benzer şekilde LDH değerleri dalga dönemlerine göre kıyaslandığında 1. dalgada 589 (IQR 397.5 – 782), 2. dalgada 581 (IQR 409 – 814), 3. dalgada 434 (IQR 389 – 763), 4. dalgada 591 (IQR 339 – 618) olarak saptanmıştır ve bu değeler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Detaylı analizde bu farklılığın tüm dalgalar arasından kaynaklandığı görülmüştür.

Tablo.15: Yoğun bakıma kabul esnasında tetkik sonuçları

	Median	**Min**	**Max**	**IQR**	**25 – 75 persantil**
WBC	11100	100	75800	7900	7800 – 15650
Nötrofil	9700	0	74300	7500	6600 – 14100
Lenfosit	600	0	51300	400	400 – 800
Trombosit	232000	2000	684000	141000	167500 – 308000
CRP	120	3	504	140	60 – 200
Prokalsitonin	0.4	0.02	100	1.46	0.15 – 1.60
Ferritin	803	2.11	63708	1259	401 – 1658
LDH	529	162	3973	215	385 – 767
D-Dimer	1.13	0.03	20	2.86	0.54 – 3.29
Fibrinojen	569	136	1096	215	469 – 682

Yoğun bakım kabul esnasında bakılan tetkikler geliş yerine göre değerlendirildiğinde Ferritin (p=0.022), WBC (p<0.001), Nötrofil (p<0.001), Trombosit (p=0.012) değerleri daha yüksek; lenfosit (p<0.001), PCT (p<0.001), CRP (p<0.001), D-dimer (p=0.015) değerleri daha düşük saptanırken; LDH (p=0.894) ve Fibrinojen (p=0.417) değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo.16).

Tablo.16: Geliş yerine göre tetkiklerin karşılaştırılması

	Yoğun Bakıma Geliş Yeri		**p**
	Acil Servis	**Servis**	
WBC	9500 (6600 – 13300)	12200 (8700 – 16700)	<0.001
Nötrofil	8450 (5300 – 12000)	10900 (7500 – 15400)	<0.001
Lenfosit	600 (400 – 900)	500 (300 – 700)	<0.001
Trombosit	216500 (154000 – 288000)	241000 (179000 – 319000)	0.012
CRP	154 (93 – 230)	90 (49 – 161)	<0.001
Prokalsitonin	0.72 (0.21 – 2.26)	0.28 (0.12 – 1.15)	<0.001
Ferritin	676 (335 – 1400)	952 (433 – 1755)	0.022
LDH	523 (390 – 766)	529 (382 – 771)	0.894
D-Dimer	1.4 (0.6 – 4.35)	1.03 (0.52 – 2.66)	0.015
Fibrinojen	572 (472 – 695)	563 (461 – 673)	0.417

Yoğun bakımda takip edilen hastaların (n:510) 298 (%58.4)'inde alınışlarında ya da sonrasında sekonder enfeksiyon geliştiği tespit edilmiştir. Birinci dalgada 49 (%80.3) hastada, ikinci dalgada 82 (%55.4) hastada, üçüncü dalgada 110 (%58.8) hastada, dördüncü dalgada 57 (%50) hastada ikincil enfeksiyon gözlenmiştir (p<0.001). (Tablo.17)

Tablo.17: Dalgalar arasında sekonder enfeksiyon sıklığının karşılaştırılması

		Sekonder Enfeksiyon			p
		Yok	Var	Total	
1. Dalga	**n**	**12**	**49**	61	<0.001
	%	19.7	80.3		
2. Dalga	**n**	**66**	**82**	148	
	%	44.6	55.4		
3. Dalga	**n**	**77**	**110**	187	
	%	41.2	58.8		
4. Dalga	**n**	**57**	**57**	114	
	%	50	50		
Total	**n**	**212**	**298**	510	
	%	41.6	58.4		

Sekonder enfeksiyonları olan hastaların üremeleri değerlendirildiğinde en çok üremenin derin trakeal aspirat/endotrakeal aspirat kültürlerinde olduğu tespit edilmiştir (n:159 %53.4). Üreyen enfeksiyoz ajanlara baktığımız zaman ilk sırada acinetobacter baumanii 47 (%15.8) üreme ile yer almaktadır. Diğer üremeler sırasıyla *S.aureus* için 37 (%12.4), *P.aeruginosa* için 30 (%10.1), *K.pneumoniae* için 26 (%8.7), *Candida spp* için 23 (%7.6), *E.coli* için 10 (%3.4), *S.malltophilia* için 9 (%3), diğer üremeler için 116 (%39) bildirim yapılmıştır (Tablo.18).

Tablo.18: DTA'da üreme oranları

Sıklık sırası	Enfeksiyon etkeni	sayı	oran
1	Acinetobacter baumanii	47	%15.8
2	Staphtlococcus aureus	37	%12.4
3	Pseudomonas aeruginosa	30	%10.1
4	Klebsiella pneumoniae	26	%8.7
5	Candida spp	23	%7.6
6	E.Coli	10	%3.4
7	S.Maltophilia	9	%3
8	Diğer	116	%39

Acil servisten ve servislerden yoğun bakıma gelen hastalar sekonder enfeksiyonlar açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır (%53.7 vs %61.8 p:0.067)

YBÜ'de takip edilen hastalara yatışları esnasında herhangi bir anda uygulanan tedavilere bakıldığı zaman, en sık uygulanan tedavinin 402 (%78.8) hasta ile invaziv mekanik ventilasyon (IMV) olduğu görülmüştür. IMV'den sonra en çok uygulanan tedavi 279 (%54.7) hasta ile yüksek akım oksijen (HF) tedavisi olmuştur. Takiplerde 146 (%28.6) hastada renal replasmann tedavisi gereken akut böbrek hasarı gelişmiş ve sürekli renal venövenöz hemodiyaliz (CVVHD) uygulanmıştır. Noninvaziv mekanik ventilasyon ise 142 (%27.8) hastaya uygulanmıştır. Kurtarıcı tedavi olarak 14 (%2.7) hastaya NO verilmiş, 10 (%2) hasta ECMO'ya alınmış, 9 (%1.8) hastaya iloprost verilmiş, 8 (%1.6) hastaya sitokin filtresi uygulanmış, 6 (%1.2) hastaya anakinra verilmiştir (Tablo.19).

Tablo.19: YBÜ'de uygulanan tedaviler

Tedavi	N	%
IMV	402	78.8
HF	279	54.7
CVVHD	146	28.6
NIMV	142	27.8
NO	14	2.7
ECMO	10	2
İloprost	9	1.8
Tosilizumab	9	1.8
Sitokin Uzaklaştırma	8	1.6
Anakinra	6	1.2

Uygulanan tedaviler dalgalar arasında kıyaslandığında IMV, HF ve NIMV uygulama sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar izlenirken, CVVHD uygulama sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo.20, Tablo.21, Tablo.22, Tablo.23).

Tablo.20: İnvaziv mekanik ventilasyon uygulama sıklığının karşılaştırılması

		İnvaziv Mekanik Ventilasyon			p
		Yok	Var	Total	
1. Dalga	n	18	43	61	0.006
	%	29.5	70.5		
2. Dalga	n	42	106	148	
	%	28..4	71.6		
3. Dalga	n	28	159	187	
	%	15	85		
4. Dalga	n	20	94	114	
	%	17.5	82.5		
Total	n	108	402	510	
	%	21.2	78.8		

Tablo.21: Yüksek akım oksijen tedavisi sıklığının karşılaştırılması

		Yüksek Akım Oksijen Tedavisi			p
		Yok	Var	Total	
1. Dalga	n	34	27	61	0.010
	%	55.4	44.7		
2. Dalga	n	74	74	148	
	%	50	50		
3. Dalga	n	67	120	187	
	%	35.8	64.2		
4. Dalga	n	56	58	114	
	%	49.1	50.9		
Total	n	231	279	510	
	%	45.3	54.7		

Tablo.22: Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulaması sıklığının karşılaştırılması

		Noninvaziv Mekanik Ventilasyon			p
		Yok	Var	Total	
1. Dalga	n	42	19	61	0.014
	%	68.9	31.1		
2. Dalga	n	107	41	148	
	%	72.3	27.7		
3. Dalga	n	124	63	187	
	%	66.3	33.7		
4. Dalga	n	95	19	114	
	%	83.3	16.7		
Total	n	368	142	510	
	%	72.2	27.8		

Tablo.23: Sürekli venövenöz hemodiyaliz uygulaması sıklığının karşılaştırılması

		Sürekli Venövenöz Hemodiyaliz			p
		Yok	Var	Total	
1. Dalga	**n**	**43**	**18**	61	0.243
	%	70.5	29.5		
2. Dalga	**n**	**97**	**51**	148	
	%	65.5	34.5		
3. Dalga	**n**	**137**	**50**	187	
	%	73.3	26.7		
4. Dalga	**n**	**87**	**27**	114	
	%	76.3	23.7		
Total	**n**	**364**	**146**	510	
	%	71.4	28.6		

Hastaların 395 (%77.5)'ünde vazopresör gerektiren septik şok tablosu saptanmıştır. Kullanılan vazopresör sayısı incelendiğinde 160 (%31.4) hastanın tekli vazopresör, 148 (%29) hastanın ikili vazopresör, 86 (%16.9) hastanın üçlü vazopresör desteği aldığı görülmüştür. Dalgalar arasında vazopresör kullanımı incelendiğinde vazopresör almayan ve en az 1 vazopresör alan hastalar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo.24).

Tablo.24: Dalgalar arasında vazopresör ihtiyacının sıklığının karşılaştırılması

		Vazopresör İhtiyacı			p
		Yok	En az 1 VP	Total	
1. Dalga	**n**	**17**	**44**	61	0.008
	%	27.9	72.1		
2. Dalga	**n**	**46**	**102**	148	
	%	31.1	68.9		
3. Dalga	**n**	**32**	**155**	187	
	%	17.1	82.9		
4. Dalga	**n**	**20**	**94**	114	
	%	17.5	82.5		
Total	**n**	**115**	**395**	510	
	%	22.5	77.5		

4.3. Yoğun Bakım Sonuçları ve Mortalite için Risk Faktörleri

Yoğun bakımda takip edilen 510 hastada yoğun bakım mortalitesi 408 hasta ile %80 olarak bulunmuştur. Dalgalar arasında istatiksel olarak anlamlı mortalite farkı saptanmış olup en yüksek mortalite %84 ile üçüncü dalgada izlenmiştir (Tablo.25).

Tablo.25: Dalgalar arasında mortalite oranlarının karşlaştırılması

		Yoğun Bakım Sonucu			p
		Taburcu	**Eksitus**	**Total**	
1. Dalga	**n**	**21**	**40**	61	0.016
	%	34.4	65.6		
2. Dalga	**n**	**31**	**117**	148	
	%	20.9	79.1		
3. Dalga	**n**	**30**	**157**	187	
	%	16	84		
4. Dalga	**n**	**20**	**94**	114	
	%	17.5	82.5		
Total	**n**	**102**	**408**	510	
	%	20	80		

Hastaların yaşlarına göre mortalite durumu değerlendirildiğinde ileri yaşlarda artmış mortalite ile uyumlu istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (Tablo.26). Dalgalar arası yaş dağılımına göre değerlendirme yapıldığında 1., 2., ve 3. dalgalarda yaş ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken, 4. dalgada bu ilişki gösterilememiştir (Tablo.27).

Tablo.26: Yaşın mortalite ile ilişkisi

	Median	**Min**	**Max**	**IQR**	**OR (CI)**	**p**
Taburcu	61	23	94	49 – 74	1.04 (1.03 – 1.06)	<0.001
Eksitus	72	27	101	61 - 81		

Tablo.27: Dalgalardaki yaş dağılımının mortalite ile ilişkisi

		Median	IQR	OR (CI)	p
1. Dalga	**Taburcu**	61	55 – 67	1.07 (1.02 – 1.12)	0.01
	Exitus	68.5	65 – 79		
2. Dalga	**Taburcu**	58	50 – 64	1.03 (1.003 – 1.07)	0.03
	Exitus	63	55 – 74		
3. Dalga	**Taburcu**	51.5	53.5 – 70.5	1.06 (1.03 – 1.09)	<0.01
	Exitus	73	62 – 82		
4. Dalga	**Taburcu**	75.5	72.25 – 85.5	1.02 (0.98 – 1.06)	0.311
	Exitus	78	73 – 84		

Hastaların cinsiyetine göre mortalite durumu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo.28). Dalgalar arası cinsiyet dağılımına göre değerlendirme yapıldığında sadece ikinci dalgada mortalite açısından farklılık saptanmıştır [kadın cinsiyet aleyhine %90.6 vs %72.6; OR:0.28 (0.09 – 0.77); p:0.011].

Tablo.28: Cinsiyetin mortalite ile ilişkisi

		Yoğun Bakım Sonucu			p
		Taburcu	**Exitus**	**Total**	
Kadın	**n**	**36**	**181**	217	0.098
	%	16.6	83.4		
Erkek	**n**	**66**	**227**	293	
	%	22.5	77.5		
Total	**n**	**102**	**408**	510	
	%	20	80		

Hastaların aşı durumları ile yoğun bakım mortaliteleri karşılaştırılmıştır. Birinci dalgada aşı uygulaması olmadığı için analizlere dahil edilmemiştir. Analize dahil edilen ikinci, üçüncü ve dördüncü dalga bütünüyle değerlendirildiğinde en az 1 doz aşı olunması ile mortalite arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamıştır. Dalgalar bireysel değerlendirildiğinde ise sadece dördüncü dalgada en az 1 doz aşı olmanın mortalite ile istatiksel olarak anlamlı ilişkisi gösterilebilmiştir (Tablo.29).

Tablo.29: Aşılama durumunun mortalite ile ilişkisi

		Yoğun Bakım Sonucu		**p**
		Taburcu	**Eksitus**	
2. dalga	**En az 1 doz aşı**	4 (%13)	8 (%6.8)	0.277
3. dalga		11 (%36.6)	60 (%38.2)	0.873
4. dalga		20 (%60)	31 (%32.9)	0.024
Total		27 (%33.3)	99 (%26.9)	0.244

Hastaların komorbiditeleri ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. En sık gözlenen mortalite olan hipertansiyonun mortalite ile istatiksel olarak anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir. Dalgalar bireysel olarak değerlendirildiğinde ise sadece birinci dalgada istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Tablo.30). İkinci en sık izlenen komorbidite olan DM ile mortalite arasında hem genel analizde hem de dalgaların bireysel değerlendirmelerinde istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Tablo.30: Mortalite ile Hipertansiyon tanısının ilişkisi

		Yoğun Bakım Sonucu		**p**
		Taburcu	**Eksitus**	
1. dalga	**Hipertansiyon**	8 (%38)	26 (%65)	0.044
2. dalga		15 (%48.4)	64 (%54.7)	0.531
3. dalga		16 (%53.3)	83 (%52.9)	0.963
4. dalga		12 (%60)	51 (%54.3)	0.639
Total		51 (%50)	224 (%54.9)	0.374

Hastaların diğer komorbiditeleri bireysel analiz yapmak için yeterli sıklıkta bulunmadığından Charlson Komorbidite Indeksi ile mortalite ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan analizde CCI ile mortalite arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo.31). Bu ilişkinin dalgaların bireysel değerlendirmesinde de devam ettiği saptanmıştır.

Tablo.31: Charlson Komorbidite İndeksinin Mortalite ile ilişkisi

	Median	**Min**	**Max**	**IQR**	**OR (CI)**	**p**
Taburcu	3	0	9	1 – 5	1.31 (1.18 – 1.47)	<0.001
Exitus	4	0	10	3 – 5		

Immunsupresif durumu olan hastaların mortalitesi değerlendirildiğinde istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (%10 vs %13 p:0.291). Dalgalar bireysel olarak değerlendirildiğinde de anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yoğun bakıma kabuldeki SOFA skorları mortalite ile kıyaslandığında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo.32). Bu ilişkinin dalgaların bireysel olarak değerlendirmesinde de devam ettiği görülmüştür.

Tablo.32: Geliş SOFA skorunun mortalite ile ilişkisi

	Median	**Min**	**Max**	**IQR**	**OR (CI)**	**p**
Taburcu	4	1	13	4 – 5	1.41 (1.30 – 1.68)	<0.001
Eksitus	6	1	18	4 – 9		

Hastaların gelişinde yapılan tetkikleri ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde CRP dışındaki diğer tüm parametrelerle istatiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (Tablo.33).

Tablo.33: Yoğun bakıma kabul esnasındaki tetkik sonuçları ile mortalite ilişkisi

		Median	Min	Max	IQR	p
WBC	**EX**	11400	100	75800	8100	0.005
Nötrofil		10300	0	74300	7700	0.002
Lenfosit		500	100	51300	500	0.003
Trombosit		225000	2000	684000	139000	0.003
CRP		119	3	504	147	0.796
PCT		0.47	0.02	100	1.53	0.005
Ferritin		837	3.08	57358	1311	0.007
LDH		556	162	3973	396	<0.001
D-Dimer		1.31	0.03	20	2.94	<0.001
Fibrinojen		563	136	1096	225	0.009
NLR		17.75	0	299	24.1	<0.001

Yapılan univariate analizlerde mortalite ile ilişkili olarak saptanan, yaş, cinsiyet, CCI, geliş SOFA skoru, WBC, Nötrofil, Lenfosit, Trombosit, NLR, PCT, Ferritin, LDH, D-Dimer ve fibrinojen bir model hazırlanarak multivariate lojistik regresyon analizinde değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda yaş, geliş SOFA, PCT ve LDH mortaliteyle ilişkili olarak bulunmuştur (Tablo.34).

Tablo.34: Multivariate lojistik regresyon analizi ile mortalite ile ilişkili bulunan faktörler

	OR (CI)	p
Yaş	1.04 (1.01 – 1.06)	0.002
Geliş SOFA Skoru	1.40 (1.20 – 1.62)	<0.001
Prokalsitonin	0.98 (0.96 – 0.99)	0.021
LDH	1.003 (1.001 – 1.004)	<0.001

4.4. Taburculuk Sonrası Özellikler

Yoğun bakım yatışı olan hastalardan 102 hasta (%20) hastaneden taburcu edilmiş. Bu 102 hastadan 101'inin taburculuk sonrası verilerine ulaşılabildi. 76 (%74.5)'sı taburculuk sonrası 6 ay içinde kontrol için en az 1 kere hastaneye başvurmuş. Bunlar içinde 1 kere hastaneye başvurusu olan 30 (%29.4) hasta, 2 kere hastaneye başvurusu olan 20 (%19.6) hasta, 3 kere hastaneye başvurusu olan 11 (%10.8) hasta, 4 kere hastaneye başvurusu olan 8 (%7.8) hasta, 5 kere hastaneye başvurusu olan 2 (%2) hasta, 6 kere hastaneye başvurusu olan 3 (%2.9) hasta ve 7 kere hastaneye başvurusu olan 1 (%1) hasta bulunmaktaydı (Tablo.35). Dalga dönemlerinin kendi içindeki değerleri Tablo.36'da sunuldu.

Tablo.35: Dalgaların taburculuk sonrası hastaneye başvuru değerleri

	Min	Max	Mean	Median	Std.dev.	İR
1.dalga	0	7	2.52	2	2.316	4
2.dalga	0	6	1.90	2	1.469	2
3.dalga	0	5	1.45	1	1.213	1
4.dalga	0	3	0.80	1	0.768	1

Tablo.36: Dalgaların hastaneye başvuru sayıları

	0	1	2	3	4	5	6	7
1.dalga	6	3	3	0	5	1	2	1
2.dalga	7	5	8	8	2	0	1	0
3.dalga	6	11	8	2	1	1	0	0
4.dalga	7	11	1	1	0	0	0	0
Toplam	26	30	20	11	8	2	3	1

Takipte kavite 1 (%1) hastada görüldü. Bu hasta da 4. dalgada takip edilen bir hastaydı.

Bu hastaların 11 (%10.8)'i oksijen ihtiyaçları devam ettiğinden oksijen konsantratörü ile taburcu edilmiş. Bu hastaları kendi dalga dönemleri içerisinde değerlendirdiğimizde 1. dalgada taburcu olan 21 hasta içerisinde oksijen ihtiyacı olan hasta bulunmamaktaydı. 2. dalgada taburcu olan 31 hasta içerisinde 4 (%12.9) hasta

oksijen konsantratörü ile taburcu edilmiş. 3. dalgada taburcu olan 29 hasta içerisinde 5 (%17.2) hasta oksijen konsantratörü ile taburcu edilmiş. 4. dalgaya bakacak olursak taburcu olan 20 hasta içerisinde 2 (%10) hasta oksijen konsantratörü ile taburcu edilmiş (Tablo.37).

Takipteki kontrollerinde fibrotik sekeli olan hasta sayısı 15 (%14.9) idi. Bu hastaları kendi dalga dönemleri içerisinde değerlendirdiğimizde 1. dalgada taburcu olan 21 hasta içerisinde 2 (%9.5) hastada fibrotik sekel değişikler mevcuttu. 2. dalgada taburcu olan 31 hasta içerisinde 5 (%16.1) hastada fibrotik sekel değişikler mevcuttu. 3. dalgada taburcu olan 29 hasta içerisinde 6 (%20.7) hastada fibrotik sekel değişikler mevcuttu. 4. dalgaya bakacak olursak taburcu olan 20 hasta içerisinde 2 (%10) hastada fibrotik sekel değişikler mevcuttu (Tablo.37).

Tablo.37: Taburculuktaki oksijen kullanımı ve takipteki fibrotik sekel ve pulmoner emboli oranları

		N	%	toplam	Toplam %
Oksijen konsantratörü	**1.dalga**	0	0	11	%10.8
	2.dalga	4	12.9		
	3.dalga	5	17.2		
	4.dalga	2	10		
Fibrotik sekel	**1.dalga**	2	9.5	15	%14.9
	2.dalga	5	16.1		
	3.dalga	6	20.7		
	4.dalga	2	10		
Pulmoner Tromboemboli	**1.dalga**	4	19	12	%11.8
	2.dalga	3	9.7		
	3.dalga	2	6.9		
	4.dalga	3	15		

Takipte pulmoner tromboemboli gelişen 12 (%11.8) hasta tespit edildi. Bu hastaları kendi dalga dönemleri içerisinde değerlendirdiğimizde 1. dalgada taburcu olan 21 hasta içerisinde 4 (%19) hastada pulmoner tromboemboli gelişmişti. 2. dalgada taburcu olan 31 hasta içerisinde 3 (%9.7) hastada pulmoner tromboemboli gelişmişti. 3. dalgada taburcu olan 29 hasta içerisinde 2 (%6.9) hastada pulmoner tromboemboli gelişmişti. 4. dalgaya bakacak olursak taburcu olan 20 hasta içerisinde 3 (%15) hastada pulmoner tromboemboli gelişmişti (Tablo.37).

Tablo.38: mMRC skoru ve dalgalara göre dağılımı

		0	1	2	3	4
mMRC	**1.dalga**	**6**	**10**	**5**	**0**	**0**
	%	%28.6	%47.6	%23.8	%0	%0
	2.dalga	**13**	**12**	**4**	**2**	**0**
	%	%41.9	%38.2	%12.9	%6.5	%0
	3.dalga	**9**	**7**	**8**	**5**	**0**
	%	%30	%23	%26.7	%16.7	%0
	4.dalga	**11**	**4**	**4**	**0**	**1**
	%	%55	%20	%20	%0	%5
	Toplam	**39**	**33**	**21**	**7**	**1**
	%	%38.2	%32.4	%20.6	%6.9	%1

Takiplerindeki kontrollerde hastaların mMRC dispine skorları değerlendirildiğinde 0 olan 39 (%38.2) hasta, 1 olan 33 (%32.4) hasta, 2 olan 21 (%20.6) hasta, 3 olan 7 (%6.9) hasta, 4 olan 1 (%1) hasta bulunmaktaydı. Dalgaların kendi içlerindeki dağılıma bakacak olursak; 1. Dalgada 0 olan 6 (%28.6) hasta, 1 olan 10 (%47.6) hasta, 2 olan 5 (%23.8) hasta bulunmaktaydı. 2. Dalgada 0 olan 13 (%41.9) hasta, 1 olan 12 (%38.7) hasta, 2 olan 4 (%12.9) hasta ve 3 olan 2 (%6.5) hasta bulunmaktaydı. 3. Dalgada 0 olan 9 (%30) hasta, 1 olan 7 (%23) hasta, 2 olan 8 (%26.7) hasta ve 3 olan 5 (%16.7) hasta bulunmakta. 4. Dalgaya bakacak olursak mMRC skoru 0 olan 11 (%55) hasta, 1 olan 4 (%20) hasta, 2 olan 4 (%20) hasta ve 4 olan 1 (%5) hasta bulunmaktaydı (Tablo.38).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda COVID-19 ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda, dalgalar arasında farklı özellikler ve sonuçlar tespit edilmiştir. Diğer çalışmaların aksine, bu çalışmada diğer hastane birimlerinden ziyade sadece yoğun bakıma kabul edilen COVID-19 hastalarına odaklanılmıştır. Farklı COVID-19 dalgalarını karşılaştıran çoğu çalışma, daha sonraki dalgalar sırasında mortalitede azalma da dahil olmak üzere daha iyi sonuçlar göstermiştir (71, 72). Fakat bizim çalışmamızda dalgalar arasında mortalitede azalma gösterilememiştir. Benzer şekilde 2021'de yoğun bakıma kabul edilen birinci ve ikinci dalga COVID-19 hastalarını karşılaştıran 132 hastayla yapılan bir Fransız çalışması, mortalitede önemli bir değişiklik saptayamamıştır (%50'ye karşı %52) (73). Yoğun bakım kohortumuzda genel hastane mortalite oranı %81 iken, birinci dalgada %66, ikinci dalgada %79, üçüncü dalgada %84 ve dördüncü dalgada %86 olarak saptanmıştır. COVID-19 tanılı kritik hastalardaki yüksek mortalite oranı için birçok olası açıklama öne sürülebilir. Çoklu organ yetmezliği bunlardan bir tanesidir. Tüm hastalarımızın 3/4'ünden fazlası vazopresör gerektiren septik şok tablosunda saptanmıştır. Ek olarak hastaların neredeyse %30'unda CVVHD ihtiyacı doğmuştur. Bu oran literatürde bildirilenlere göre daha yüksektir. COVID-19 seyrinde renal replasman tedavisi gerektiren akut böbrek hasarı daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir(74) . Mortalitenin dalgalarla birlikte artması, birkaç olası açıklamaya dayanabilir:

1. Yüksek Vaka Sayısı ve Baskılanmış Sağlık Sistemleri: Pik dönemlerde vaka sayısında belirgin bir artış yaşanır ve sağlık sistemleri yoğun bir şekilde zorlanır. Bu durumda, sağlık hizmetlerine erişimde ve tedavi süreçlerinde aksamalar yaşanabilir. Yoğun bakım ünitelerinin kapasitesi dolduğunda, hastaların uygun tedaviye erişimi sınırlanabilir ve bu da mortalite oranlarını artırabilir.

2. Mutasyonlar ve Virülans: Salgın boyunca ortaya çıkan farklı mutasyonlar, virüsün bulaşıcılığını ve hastalık şiddetini etkileyebilir. Bazı mutasyonlar daha virülent olabilir ve ciddi hastalık vakalarına yol açabilir. Bu mutasyonlar, özellikle pik dönemlerinde yaygınlaşabilir ve mortalite oranlarında artışa neden olabilir.

3. Yetersiz Bağışıklık Yanıtı: Bazı insanlar, bağışıklık sistemleri zayıf olan yaşlılar, bağışıklık sistemi baskılanmış olanlar veya aşılanmamış olanlar gibi gruplar, daha ciddi hastalık tablolarıyla karşılaşma riski altındadır. Pik dönemlerinde, bu risk

altındaki gruplardaki vaka sayısı artabilir ve bu da mortalite oranlarını yükseltebilir.

4. Hastane Kapasitesinin Yetersizliği: Pik dönemlerinde, hastanelerin ve yoğun bakım ünitelerinin kapasitesi sınırlı olabilir. Bu durumda, acil durumlarda ve ciddi hastalık vakalarında etkili tedavi sağlama imkanı azalabilir. Bu da mortalite oranlarının artmasına katkıda bulunabilir.

5. Eşlik Eden Komplikasyonlar: COVID-19 hastalarında eşlik eden komplikasyonlar, özellikle yoğun bakıma yatırılan hastalarda görülebilir. Solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), pnömoni, organ yetmezlikleri gibi komplikasyonlar mortalite riskini artırabilir.

Tüm bu faktörler, pik dönemlerinde mortalitenin artmasına katkıda bulunabilir. Ancak, daha detaylı ve geniş çaplı araştırmaların yapılması gerekmektedir. Böyle çalışmalar, pik dönemlerdeki artışın nedenlerini daha iyi anlamamıza ve bu dönemlerdeki sağlık hizmetlerinin ve tedavi stratejilerinin iyileştirilmesine yardımcı olabilir.

Çalışmamızda Tüm olguların %42.5'inin kadın ve %57.5'inin erkek olduğu saptanmıştır. COVID-19 salgını boyunca yapılan birçok araştırma, cinsiyetin hastalığın seyrini etkileyebileceğini göstermiştir. Bazı çalışmalar, erkeklerin kadınlara göre daha yüksek bir COVID-19 hastalığına yakalanma ve ciddi komplikasyonlar geliştirme riski taşıdığını göstermiştir (75). Erkeklerde, östrojen hormonunun kadınlara kıyasla daha düşük olması ve immün yanıtın farklılıkları gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (76, 77). Ancak, bu tür genellemelerde dikkatli olunmalıdır, çünkü cinsiyetin yanı sıra diğer faktörler de hastalığın seyrini etkileyebilir. Yaş, altta yatan sağlık sorunları, genetik yatkınlık, yaşam tarzı ve sosyoekonomik faktörler gibi birçok değişken de önemlidir (78-80). Bu nedenle, cinsiyet dağılımı bulgularını, diğer büyük ölçekli çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırmak önemlidir. Bu tür karşılaştırmalar, daha kapsamlı bir görüş sağlayabilir ve COVID-19'un cinsiyetle ilişkili riskleri ve etkileri hakkında daha kesin bir yorum yapmamıza yardımcı olabilir.

Çalışmamızda tüm olgularda median yaş 70 (IQR 59-80) saptanmıştır. Dalgalarda yaş dağılımları incelendiğinde istatiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır (66 vs 62 vs 72 vs 78, $p<0.001$). Bu bulgular, yaşın COVID-19 hastalığındaki risk faktörlerinden biri olduğunu doğrulamaktadır. Yaşlı bireylerin,

gençlere kıyasla daha yüksek bir hastalık yüküne, ciddi semptomlara ve kötü sonuçlara sahip olma olasılığı daha yüksektir (81). Bu nedenle, yaşlı nüfus, COVID-19'a karşı özellikle korunmaya ve yakından izlenmeye ihtiyaç duymaktadır. Dalga dönemlerindeki yaş dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu bulunmuştur (82). Bu farklılıkların altında yatan nedenler çeşitli olabilir. Örneğin, farklı yaş gruplarının farklı virüs suşlarına maruz kalma ve enfeksiyon riski taşıma olasılıkları vardır. Ayrıca, yaş grupları arasında sağlık durumu, bağışıklık yanıtı ve tedaviye erişim gibi faktörler de değişebilir. Çalışmamızdaki yaş dağılımı bulguları, COVID-19 salgınında önleme ve koruma tedbirlerinin yaşlı popülasyonlara özellikle vurgulanması gerektiğini göstermektedir. Yaşlı bireyler, enfeksiyondan korunmak için hijyen önlemlerine uymalı, sosyal mesafe kurallarını takip etmeli ve aşılanma fırsatlarını değerlendirmelidir. Bu bulgular, sağlık politikalarının yaş grupları arasında farklılaştırılabileceği ve koruyucu önlemlerin yaşa özgü olarak uygulanması gerektiğini vurgulamaktadır. Sonuç olarak, yaşın COVID-19 hastalığındaki risk ve etkileri üzerinde önemli bir faktör olduğunu ve pik dönemlerde yaş dağılımında farklılıkların olduğunu gösteren bu bulgular, hastalığın yönetimi ve halk sağlığı stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Yaşlı nüfusun COVID-19'a karşı korunması ve yakından izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca, yaşa özgü önleme ve koruma tedbirlerinin uygulanması, hastalığın yayılmasını kontrol altına almak ve hastalık yükünü azaltmak için önemlidir. Bununla birlikte, çalışmanızdaki yaş dağılımının pik dönemler arasında farklılık göstermesi, salgının seyrinde zamanla değişen faktörlerin etkisini işaret edebilir. Örneğin, farklı zamanlarda farklı yaş gruplarının enfeksiyona maruz kalma olasılığı ve alınan önlemler değişebilir. Bu nedenle, salgının seyrini ve etkilerini tam olarak anlamak için zaman içindeki değişimleri ve bunların nedenlerini daha detaylı bir şekilde incelemek önemlidir.

Çalışmamızda aşılanmanın etkisini değerlendirmek için 1. Pik dışarıda tutularak geriye kalan hastalar üzerinde bir analiz yapıldığında, en az bir doz aşı olan hastaların Yoğun Bakım Ünitesi'nden taburcu olma oranının, hiç aşı olmayan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak, aşılamanın genel kohort üzerindeki etkisi incelendiğinde, Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen hastaların genel mortalite üzerinde bir fark yaratmadığı görülmüştür. Bu bulgular, aşılamanın bireysel hastalar üzerindeki etkilerinin olduğunu, ancak genel popülasyon düzeyinde

belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bunun birkaç olası açıklaması olabilir: Çalışmamızda incelenen hasta sayısı sınırlı olabilir ve örneklemin yeterince büyük olmaması, aşılamanın genel mortalite üzerindeki etkisini tespit etmek için yetersiz olabilir. Ayrıca, örnekleme seçimindeki yanlılıklar veya örneklemdeki özelliklerin dengesizliği, sonuçları etkileyebilir. Mortalite üzerinde etkili olan diğer faktörlerin varlığı, aşılamanın etkisini gözlemlemenizi zorlaştırabilir. Örneğin, hastaların diğer sağlık sorunları, tedavi protokolleri, hastalığın ağırlığı ve komplikasyonları gibi faktörler, mortalite üzerinde etkili olabilir ve aşılamanın etkisini maskeleyebilir. Aşılamanın etkileri, aşılama programının başlama zamanı, aşılanan popülasyonun özellikleri ve aşılamada kullanılan aşıların etkinliği gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir (83-86) . Bu faktörler, çalışmamızdaki bulguların diğer literatürle uyumlu olmasını etkileyebilir. Literatürdeki bazı çalışmalardan örnekler vermek gerekirse, aşılamanın etkisini değerlendiren büyük ölçekli çalışmalar, aşının COVID-19 hastalığına bağlı ciddi hastalık ve ölüm riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Örneğin, klinik denemeler ve gerçek dünya verileri, COVID-19 aşısının ciddi hastalık ve hastaneye yatış oranlarını önemli ölçüde azalttığını ve mortalite üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermektedir. Örnek olarak, İsrail'de yapılan bir çalışma, BNT162b2 aşısının (Pfizer-BioNTech) ciddi hastalık riskini %95 oranında azalttığını ve hastaneye yatış oranını %98 oranında azalttığını bildirmiştir (87). Benzer şekilde, Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışma, Oxford-AstraZeneca aşısının ciddi hastalık, hastaneye yatış ve ölüm riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Aşılama sonrası hastaneye yatış oranı ve mortalite, aşısız gruba kıyasla belirgin şekilde düşük bulunmuştur (88). Bu ve benzeri çalışmalar, aşılamanın COVID-19 mortalitesini azalttığına dair güçlü kanıtlar sunmaktadır. Ancak, her çalışma farklı örneklem, metodoloji ve veri analizi kullanabilir, bu yüzden bulgular arasında bazı farklılıklar olabilir. Çalışmamızdaki bulguların, örneklemin sınırlılığı, diğer faktörlerin etkisi ve aşılama programının zamanlaması gibi nedenlerle genel popülasyonda aşılamanın mortalite üzerindeki etkisini tam olarak yansıtmadığı sonucuna varabiliriz. Bu nedenle, daha büyük ölçekli ve kapsamlı çalışmalardan elde edilen sonuçları dikkate alarak, aşılamanın COVID-19 mortalitesini azaltmada önemli bir rol oynadığını söyleyebiliriz.

Hipertansiyon (HT), COVID-19 hastalarında sık rastlanan bir komorbidite

olarak tanımlanmıştır. Literatürde yapılan birçok çalışma, hipertansiyonun COVID-19 hastalarında hastane yatışı, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite riskini artırdığını göstermiştir. Örneğin, Wu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, hipertansiyonu olan COVID-19 hastalarının yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite riskinin arttığı belirtilmiştir (89). Ancak, çalışmamızda hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.374). Bu sonuçlar, başka faktörlerin mortalite üzerinde etkili olabileceğini veya örneklemimizdeki hasta popülasyonunun özelliklerinden kaynaklanabileceğini düşündürebilir.

Diyabetes mellitus (DM), COVID-19 hastalarında da yaygın olarak görülen bir komorbiditedir. Literatürde yapılan çalışmalar, diyabetes mellitusun COVID-19 hastalarında ciddiyeti artırabileceğini ve mortalite riskini yükseltebileceğini göstermiştir. Örneğin, Zhu ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde, diyabetes mellitusun COVID-19 hastalarında yoğun bakım ihtiyacı, mekanik ventilasyon gereksinimi ve mortalite riskini artırdığı bulunmuştur (90). Bu bulgulara karşın, çalışmamızda diyabetes mellitusun mortalite üzerinde anlamlı bir etkisinin olup olmadığı saptanamamıştır.

CCI'nin COVID-19 hastalarında mortalite ve hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar genellikle CCI'nin yüksek olduğu hastaların daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Örneğin, çeşitli çalışmalar, yüksek CCI değerlerinin, yoğun bakıma yatış süresinin uzaması, ventilasyon ihtiyacının artması ve mortalite riskinin yükselmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (91-94). Bu bağlamda, çalışmamızda belirtilen CCI median değeri olan 4 (IQR 3-5), hastaların genel olarak orta düzeyde komorbidite yüküne sahip olduğunu göstermektedir. Pikler arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar, pik dönemlerindeki hastalar arasında komorbidite yükünün değiştiğini ve 4. Dalgada daha çok komorbid durumun eşlik ettiğini göstermektedir. Farklı pik dönemlerinde hastalar arasında demografik özelliklerin farklılık göstermesi, hastalığın yayılma hızı ve toplumda baskın olan komorbiditelerin değişmesi gibi faktörler rol oynayabilir. Ayrıca, tedavi protokollerinin ve sağlık sistemlerinin zamanla değişmesi de CCI değerlerindeki farklılıklara katkıda bulunabilir.

Immünsüpresyonu olan hastaların COVID-19 seyri ve sonucuyla ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, immünsüpresyonun

COVID-19 hastalarında daha ciddi klinik tabloya, yüksek hastane yatış oranına ve artmış mortalite riskine yol açabileceğini göstermektedir (95). Ancak, çalışmamızda herhangi bir nedenle immünsüpresyonu olan hastaların YBÜ takibinde belirgin bir farklılık saptanmamış ve mortalite açısından immünsüpresyonu olmayan hastalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum, literatürdeki bulgularla bazı farklılıklar gösterebilir. Bununla birlikte, farklı sonuçlar elde edilmesine birkaç olası açıklama vardır. Öncelikle, çalışmamızda immünsüpresyonun nasıl tanımlandığı ve hangi hastalıkları içerdiği mevcut literatürden farklılık gösterebilir. Immünsüpresyonu olan hastaların heterojen bir grup olduğu ve farklı immünsüpresyon nedenlerine sahip olabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, COVID-19 salgını, mevcut sağlık sistemimizin savunmasızlığını ortaya çıkarmıştır, ancak aynı zamanda, kritik hastaları daha başarılı bir şekilde tedavi etmek için hızla gelişme, öğrenme ve değişiklikleri uygulama yeteneğimizi de göstermiştir. Dalgalar arasında hastaların özelliklerinde değişiklikler gözlenmiştir.

6.KAYNAKLAR

1. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Increased hazard of mortality in cases compatible with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1-a matched cohort study. MedRxiv. 2021:2021.02. 09.21250937.
2. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DdS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P. 1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. Science. 2021;372(6544):815-21.
3. Karim SSA, Karim QA. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. The lancet. 2021;398(10317):2126-8.
4. Singh J, Rahman SA, Ehtesham NZ, Hira S, Hasnain SE. SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India. Nature medicine. 2021;27(7):1131-3.
5. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medrxiv. 2020:2020.12. 21.20248640.
6. TDK. Turk Dil Kurumu.
7. Merriam-Webster. Merriam-Webster.
8. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) [Available from: https://www.who.int/.
9. Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, DeCock K, Lange J. The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic. The Journal of clinical investigation. 2008;118(4):1244-54.
10. rehberleri TCSbC-. T.C. Sağlık bakanlığı Covid-19 rehberleri [Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html.
11. Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. Journal of infection and public health. 2020;13(11):1601-10.
12. Carrasco-Hernandez R, Jácome R, López Vidal Y, Ponce de León S. Are RNA viruses candidate agents for the next global pandemic? A review. ILAR journal. 2017;58(3):343-58.
13. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. Journal of clinical pathology. 2020;73(7):366-9.
14. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The lancet. 2020;395(10224):565-74.
15. Malik YA. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. The Malaysian journal of pathology. 2020;42(1):3-11.
16. DeDiego ML, Alvarez E, Almazán F, Rejas MaT, Lamirande E, Roberts A, et al. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo. Journal of virology. 2007;81(4):1701-13.
17. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. Journal of infection and public health. 2020;13(5):667-73.
18. Hasöksüz M, Kilic S, Sarac F. Coronaviruses and sars-cov-2. Turkish journal of medical sciences. 2020;50(9):549-56.
19. Aslan R. Tarihten günümüze epidemiler, pandemiler ve Covid-19. Ayrıntı Dergisi. 2020;8(85):35-41.
20. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to

SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2020;71(16):2027-34.
21. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A structural view of SARS-CoV-2 RNA replication machinery: RNA synthesis, proofreading and final capping. Cells. 2020;9(5):1267.
22. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Frontiers of medicine. 2020;14:185-92.
23. McIntosh K, Hirsch M, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. Lancet Infect Dis. 2020;1:2019-20.
24. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses. 2020;12(4):372.
25. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS‐CoV‐2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. Reviews in medical virology. 2020;30(3):e2107.
26. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. The Lancet respiratory medicine. 2020;8(4):420-2.
27. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science. 2020;370(6515):eabd4585.
28. Bilgiç Z, Güner R. COVID-19: Patogenez, bulaşma yolları ve risk faktörleri. COVID-19: Pandemi Dersleri (1 baskı). 2020:14-24.
29. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nature Reviews Immunology. 2020;20(6):363-74.
30. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol. 2020;215(1):87-93.
31. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. Ajr Am J Roentgenol. 2020;214(6):1287-94.
32. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Radiology. 2020;295(3):715-21.
33. Cheng Z, Lu Y, Cao Q, Qin L, Pan Z, Yan F, et al. Clinical features and chest CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a single-center study in Shanghai, China. American Journal of Roentgenology. 2020;215(1):121-6.
34. Ali TF, Tawab MA, ElHariri MA. CT chest of COVID-19 patients: what should a radiologist know? Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2020;51:1-6.
35. Prokop M, Van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: a categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19—definition and evaluation. Radiology. 2020;296(2):E97-E104.
36. Fujioka T, Takahashi M, Mori M, Tsuchiya J, Yamaga E, Horii T, et al. Evaluation of the usefulness of CO-RADS for chest CT in patients suspected of having COVID-19. Diagnostics. 2020;10(9):608.
37. Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. Blood. 2020;136(18):2080-9.
38. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clinical Infectious Diseases. 2020.
39. NIH. Covid-19 guidelines [Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/.

40. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;384(8):693-704.
41. Gynaecologits RCoOa. Coronavirus infection in pregnancy.
42. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, et al. Immune response to SARS‐CoV‐2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID‐19. Allergy. 2020;75(7):1564-81.
43. Riggioni C, Comberiati P, Giovannini M, Agache I, Akdis M, Alves‐Correia M, et al. A compendium answering 150 questions on COVID‐19 and SARS‐CoV‐2. Allergy. 2020;75(10):2503-41.
44. Zhang Jj, Cao Yy, Tan G, Dong X, Wang Bc, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID‐19 patients. Allergy. 2021;76(2):533-50.
45. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. Immunol Rev. 2016;274(1):330-53.
46. Kell DB, Pretorius E. To What Extent Are the Terminal Stages of Sepsis, Septic Shock, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Multiple Organ Dysfunction Syndrome Actually Driven by a Prion/Amyloid Form of Fibrin? Semin Thromb Hemost. 2018;44(3):224-38.
47. Bhattacharyya R, Iyer P, Phua GC, Lee JH. The Interplay Between Coagulation and Inflammation Pathways in COVID-19-Associated Respiratory Failure: A Narrative Review. Pulm Ther. 2020;6(2):215-31.
48. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Crameri R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β, and TNF-α: Receptors, functions, and roles in diseases. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(4):984-1010.
49. Singh A, Sood N, Narang V, Goyal A. Morphology of COVID-19-affected cells in peripheral blood film. BMJ Case Rep. 2020;13(5).
50. Khinda J, Janjua NZ, Cheng S, van den Heuvel ER, Bhatti P, Darvishian M. Association between markers of immune response at hospital admission and COVID-19 disease severity and mortality: A meta-analysis and meta-regression. J Med Virol. 2021;93(2):1078-98.
51. Kokturk N, Babayigit C, Kul S, Duru Cetinkaya P, Atis Nayci S, Argun Baris S, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. Respir Med. 2021;183:106433.
52. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. Jama. 2020;323(11):1061-9.
53. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):934-43.
54. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nat Med. 2020;26(10):1636-43.
55. Kappert K, Jahić A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. Biomarkers. 2020;25(8):616-25.
56. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. PLoS One. 2020;15(8):e0238160.
57. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Rev Med Virol. 2021;31(1):1-10.
58. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective

cohort study. Lancet Haematol. 2020;7(9):e671-e8.
59. 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.
60. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020;81(2):266-75.
61. Chong WH, Saha BK, Ananthakrishnan R, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. Infection. 2021;49(4):591-605.
62. Zangrillo A, Beretta L, Scandroglio AM, Monti G, Fominskiy E, Colombo S, et al. Characteristics, treatment, outcomes and cause of death of invasively ventilated patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy. Crit Care Resusc. 2020;22(3):200-11.
63. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. Virus Res. 2020;285:198005.
64. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. Jama. 2020;323(20):2085-6.
65. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. Clin Infect Dis. 2020;71(9):2459-68.
66. Wang L, Amin AK, Khanna P, Aali A, McGregor A, Bassett P, et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. J Antimicrob Chemother. 2021;76(3):796-803.
67. Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. Mycopathologia. 2020;185(4):599-606.
68. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. Bmj. 2020;370:m3489.
69. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;397(10270):220-32.
70. Fraser E. Long term respiratory complications of covid-19. Bmj. 2020;370:m3001.
71. Hoogenboom WS, Pham A, Anand H, Fleysher R, Buczek A, Soby S, et al. Clinical characteristics of the first and second COVID-19 waves in the Bronx, New York: A retrospective cohort study. The Lancet Regional Health-Americas. 2021;3:100041.
72. Tandon P, Leibner ES, Hackett A, Maguire K, Mashriqi N, Kohli-Seth R. The third wave: Comparing seasonal trends in COVID-19 patient data at a large hospital system in New York City. Critical care explorations. 2022;4(3).
73. Contou D, Fraissé M, Pajot O, Tirolien J-A, Mentec H, Plantefève G. Comparison between first and second wave among critically ill COVID-19 patients admitted to a French ICU: no prognostic improvement during the second wave? Critical care. 2021;25:1-4.
74. Hsu CM, Gupta S, Tighiouart H, Goyal N, Faugno AJ, Tariq A, et al. Kidney Recovery and Death in Critically Ill Patients With COVID-19–Associated Acute Kidney Injury Treated With Dialysis: The STOP-COVID Cohort Study. American Journal of Kidney Diseases. 2022;79(3):404-16. e1.
75. Camacho Moll ME, Mata Tijerina VL, Silva Ramírez B, Peñuelas Urquides K, González Escalante LA, Escobedo Guajardo BL, et al. Sex, Age, and Comorbidities Are Associated with SARS-CoV-2 Infection, COVID-19 Severity, and Fatal Outcome in a Mexican Population: A Retrospective Multi-Hospital Study. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(7):2676.
76. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, Polcwiartek C, et al. Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-A Danish Nationwide, Register-based Study. Clin Infect Dis. 2021;73(11):e4025-e30.

77. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Sex-bias in COVID-19: a meta-analysis and review of sex differences in disease and immunity. Available at SSRN 3572881. 2020.
78. Asch DA, Islam MN, Sheils NE, Chen Y, Doshi JA, Buresh J, et al. Patient and hospital factors associated with differences in mortality rates among Black and White US Medicare beneficiaries hospitalized with COVID-19 infection. JAMA network open. 2021;4(6):e2112842-e.
79. Magesh S, John D, Li WT, Li Y, Mattingly-App A, Jain S, et al. Disparities in COVID-19 outcomes by race, ethnicity, and socioeconomic status: a systematic-review and meta-analysis. JAMA network open. 2021;4(11):e2134147-e.
80. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, Saha S, Advani SM, Young S, et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19–related infections, hospitalizations, and deaths: a systematic review. Annals of internal medicine. 2021;174(3):362-73.
81. Sorensen RJ, Barber RM, Pigott DM, Carter A, Spencer CN, Ostroff SM, et al. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: A systematic analysis. Lancet. 2022;399(10334):1469-88.
82. El Karoui K, Hourmant M, Ayav C, Glowacki F, Couchoud C, Lapidus N, et al. Vaccination and COVID-19 dynamics in dialysis patients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2022;17(3):395-402.
83. Menegale F, Manica M, Zardini A, Guzzetta G, Marziano V, d'Andrea V, et al. Evaluation of Waning of SARS-CoV-2 Vaccine–Induced Immunity: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open. 2023;6(5):e2310650-e.
84. Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. The Lancet. 2022.
85. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, AlMukdad S, Yassine HM, Benslimane FM, et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. New England Journal of Medicine. 2021;385(24):e83.
86. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. The Lancet. 2022;399(10327):814-23.
87. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. The Lancet. 2021;397(10287):1819-29.
88. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. bmj. 2021;373.
89. 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):1239-42.
90. 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. The lancet. 2020;395(10229):1054-62.
91. Kuswardhani RT, Henrina J, Pranata R, Lim MA, Lawrensia S, Suastika K. Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020;14(6):2103-9.
92. Christensen DM, Strange JE, Gislason G, Torp-Pedersen C, Gerds T, Fosbøl E, et al. Charlson comorbidity index score and risk of severe outcome and death in Danish COVID-19 patients. Journal of General Internal Medicine. 2020;35:2801-3.
93. Garibaldi BT, Fiksel J, Muschelli J, Robinson M, Rouhizadeh M, Nagy P, et al.

Patient trajectories and risk factors for severe outcomes among persons hospitalized for COVID-19 in the Maryland/DC region. MedRxiv. 2020:2020.05. 24.20111864.
94. Comoglu S, Kant A. Does the Charlson comorbidity index help predict the risk of death in COVID-19 patients? Northern Clinic of Istanbul. 2022;9.
95. Raina R, Shah R, Marks SD, Johnson JN, Nied M, Bhatt GC, et al. The effects of COVID‐19 on pediatric and adult solid organ transplant recipients and the emergence of telehealth. Pediatric Transplantation. 2023:e14490.