

Yoğun Bakım ve Serviste Takip Edilen Pcr Pozitif Covid 19 Tanılı Hastaların Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması

Comparison of General Characteristics of Patients Diagnosed of Pcr Positive Covid 19 Followed In Intensive Care and Service

İclal Hocalı^{1*}, Mehmet Kabak²

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa

²Mardin Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Mardin

ÖZET

Amaç: 8 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömöni vakaları rapor edildi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 7 Ocak 2020'de pnömöni etkeninin insanlarda infeksiyona neden olan yeni bir koronavirüs olduğunu ortaya koymuştur. Bu virüs, DSÖ tarafından 2019-nCoV (2019-novel coronavirus), neden olduğu hastalık ise COVID-19 (coronavirus disease-2019) olarak tanımlanmıştır. Amacımız, yoğun bakım ve serviste yatan covid 19 kesin tanı hastaların genel özelliklerini sunmak ve bu hastalara ait tedavi deneyimlerimizi paylaşmaktır.

Yöntem: 17 Mart 2020 - 1 Mayıs 2020 tarihleri arasında hastanede yatırılarak tedavi edilen, PCR Covid 19 test sonucu pozitif olan 103 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 42 (28-58) idi ve %58,3'ü erkekti. Yoğun bakımda takip edilen hastalarda hipertansiyon (HT) ve diyabetes mellitus (DM) sıklığı ile radyolojik olarak tipik görünüm oranı serviste takip edilen hastalara göre anlamlı olarak daha fazlaydı. En sık görülen semptomlar öksürük, ateş, nefes darlığı ve boğaz ağrısıydı. Yoğun bakımda yatan hastalarda lenfosit ve albümin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük iken; C- reaktif protein (CRP), D-dimer, Ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) ve C-reaktif protein albumin oranı (CAR) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Yoğun bakıma yatan hastalarda tocilizumab tedavi uygulanma oranı, serviste yatan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç: Bu çalışmada, yoğun bakım gereksinimi olan hastaların daha yaşlı, BT'de tipik radyolojik görünümü daha sık, komorbid durumlar daha fazla, inflamatuvar parametrelerin daha yüksek olduğunu ve kombine tedavi gereksinimini tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Covid 19, inflamatuvar marker, yoğun bakım

ABSTRACT

Objective: On December 8, 2019, pneumonia cases of unknown cause were reported in Wuhan, China's Hubei province, and the World Health Organization (WHO) revealed on January 7, 2020 that the cause of pneumonia is a new coronavirus that causes infection in humans. This virus has been defined by WHO as 2019-nCoV (2019-novel coronavirus) and the disease it causes as COVID-19 (coronavirus disease-2019). Our aim is to present the general characteristics of covid 19 patients with definite diagnosis in intensive care and service and to share our treatment experiences of these patients.

Methods: 103 patients with positive PCR Covid 19 test results who were hospitalized between March 17, 2020 and May 1, 2020 were retrospectively analyzed.

Results: The median age of the patients was 42 (28-58) and 58.3% of them were male. The frequency of HT and DM and the typical radiological appearance rate were significantly higher in patients followed up in the intensive care unit compared to the patients followed in the service. The most common symptoms were cough, fever, shortness of breath and sore throat. While lymphocyte and albumin levels were significantly lower in intensive care patients; C- reactive protein (CRP), D-dimer, Ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR) ve C-reactive protein albumin ratio (CAR) levels were significantly higher. The rate of Tocilizumab treatment in intensive care patients was significantly higher than in patients hospitalized in the service.

Conclusion: In this study, we determined that patients in need of intensive care were older, typical radiological appearance on CT was more frequent, comorbid conditions were higher, inflammatory parameters were higher, and combined treatment requirements were found.

Key Words: Covid 19, inflammatory marker, intensive care

Giriş

Koronavirüsler; kedi, köpek, yaras, domuz ve kemirgenlerde bulunan ve hayvanlardan insanlara

bulaşabilen viral patojenlerdir. Daha çok solunum ve gastrointestinal sistem infeksiyonları yaparsalar da, nadir olarak hepatik, nörolojik ve nefrotik tutulum gösterirler. Koronavirüslerin HCoV-229E, HCoV-

*Sorumlu Yazar: İclal Hocalı, Harran Üniversitesi Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları AD

E-mail: iclalhocali2163@gmail.com, Tel: 0 (507) 852 82 90

ORCID ID: İclal Hocalı: 0000-0003-3283-9639, Mehmet Kabak: 0000-0003-4781-1751

Geliş Tarihi: 13.10.2020, Kabul Tarihi: 27.02.2021

NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 alt tipleri insanlarda genellikle hafif seyirli üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Ancak son iki dekkatta beta koronavirus ailesinden olan SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) ve MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) enfeksiyonları nedeniyle 10000'den fazla vaka meydana gelmiş ve ağır seyretmiştir. Raporlanan mortalite oranları, SARS-CoV enfeksiyonunda %10 iken MERS-CoV enfeksiyonunda %37 civarındadır (1,2).

8 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları rapor edildi. Bu vakaların çoğu epidemiyolojik olarak Wuhan'daki bir canlı hayvan ve deniz ürünleri pazarı olan Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile ilişkilendirilmiştir 3]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 7 Ocak 2020'de etkenin insanlarda enfeksiyona neden olan yeni bir koronavirus olduğunu ortaya koymuştur. Genetik sekansları yaklaşık %70 oranında SARS-CoV'a benzeyen etken virüs, DSÖ tarafından 2019-nCoV (2019-novel coronavirus), virüsün neden olduğu hastalık ise COVID-19 (coronavirus disease-2019) olarak tanımlanmıştır (4). DSÖ 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19'u küresel bir pandemi olarak ilan etmiştir.

Bu çalışmadaki amacımız, yoğun bakım ve serviste yatan covid 19 kesin tanıli hastaların genel özelliklerini sunmak ve bu hastalara ait takip- tedavi deneyimlerimizi paylaşmaktır.

Gereç Ve Yöntem

17 Mart 2020 - 1 Mayıs 2020 tarihleri arasında yatırılarak takip ve tedavi edilen, PCR Covid 19 test sonucu pozitif olan 103 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Sağlık Bakanlığı'nın Bilimsel Araştırma Platformuna yapılan online başvuru ile 2020-08-14T17_41_55 no'lu gerekli çalışma izni, tüm hastalardan yazılı onam ve Harran Üniversitesi etik kurul biriminden onay alındı (31.08.2020 - HRU/20.15.16). Tüm hastaların orofarengal ve nazal swap örnekleri deneyimli hekimler tarafından sağlık bakanlığının önerdiği şekilde alınmıştı. Uygun koşullarda ve kaplarda laboratuara ulaştırılan örnekler, RT-PCR (real time polimeraz zincir reaksiyonu) cihazında test edildi ve PCR Covid 19 pozitif olarak sonuçlanan tüm hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, başvuru esnasındaki semptom bilgileri, komorbiditeleri, oksijen gereksinimi, hastanede kalış süreleri ve verilen tedavileri ayrıntılı olarak kaydedildi. Ek olarak, hastane bilgi kayıt sisteminden tüm hastaların başvuru anındaki laboratuvar sonuçları geriye dönük olarak kayıtlı datalardan elde edildi.

İki gebe hastaya tüm koruyucu önlemler ve yazılı onay alındıktan sonra, diğer hastalara ise başvuru esnasında semptomatik olmaları nedeniyle, düşük doz kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmişti. Hastaların akciğer tutulumunun radyolojik sınıflandırılması, Radiological Society of North America Expert Consensus 'una göre yapıldı (5). Bu konsensusa göre; bilateral periferik buzlu cam ve ters halo görünümü tipik radyoloji, tek taraflı buzlu cam veya konsolidasyon veya periferik olmayan perihiler buzlu cam görünümü olası radyoloji, izole konsolidasyon kaviter akciğer görünümü, plevral efüzyon gibi görünümüler atipik radyoloji, pnömoniyi düşündürecek herhangi bir patolojinin olmaması negatif radyoloji olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızdaki hastalar tipik (tipik + olası BT bulguları) ve atipik (atipik ve normal BT bulguları) şeklinde 2 grupta incelendi.

Tat ve koku duyu kaybı nedeniyle serviste takip edilen sekiz (8) hastaya daha önceden çok rahat algıladıkları limon ve gül kokulu kolonya, kahve çekirdeği koklatıldı. Ancak hastalar kokuların hiçbirini alamamışlardı. Ayrıca hastalara tatlı, tuzlu su ve acı biber tattırılmış ancak herhangi bir tat alamadıklarını sözel olarak ifade etmişlerdi.

Saturasyonu < %88, solunum sayısı/dk >30 ve/veya toraks BT'de bilateral infiltrasyonu olan 11 hasta yoğun bakımda takip edilirken, geri kalan 92 hastanın takibi serviste yapılmıştı. Hastalara yattıktan sonra ilk olarak antiviral(oseltamivir) ve hidroklorokin tedavisi verildi. 72 saat içinde radyolojik ve klinik yanıt alınamayan hastaların tedavisine favipravir eklenmişti. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Covid 19 rehberine göre (6), Hidroksiklorokin+Favipravir (kombine tedavi) tedavisine rağmen C-reaktif protein (CRP) de artış, ferritin>500, aspartat transaminaz (AST) yüksekliği, klinik takiplerde ateş 38 derece ve üstü olan hastalara, steril 100 ml izotonik sodyum klorür (%0.9) infüzyon çözeltisinden, aseptik koşullar altında 20 ml sıvı çekilmiş ve daha sonra 400 mg (20 ml) tocilizumab konsantrisi flakondan çekilip, 100 mL'lik infüzyon torbasına eklenmişti. Torba içindeki çözelti yavaşça baş aşağı çevrilerek köpüklenmeden karıştırılıp, intravenöz olarak bir saat içerisinde uygulanmıştı. İki gebe hasta ise nonspesifik tedavi ile takip edilmişti.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler SPSS 23.0 programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal normal dağılıma uymadığından, sürekli veriler median (25-75 interquartile range) olarak gösterildi ve Mann-Whitney

Tablo 1. Yoğun bakım ve serviste yatan COVID 19 tanılı hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

	Servis (n= 92)	Yoğun bakım (n= 11)	P
Yaş, yıl	39 (27-51.75)	63 (57-77)	< 0.001
Erkek cinsiyet (%)	51 (55.4)	9 (81.8)	< 0.001
Yatış süresi, gün	9 (6-12)	18 (7-20)	0.033
Hipertansiyon (%)	7 (7.6)	4 (36.4)	0.004
Diyabetes mellitus (%)	10 (10.9)	6 (54.5)	<0.001
Koroner arter hastalığı (%)	4 (4.3)	0 (0)	0.481
Astım (%)	5 (5.4)	1(9.1)	0.625
Gebelik (%)	2 (2.2)	0 (0)	0.619
Nazal oksijen gereksinimi (%)	0 (0)	11 (100)	<0.001
Taburculuk durumu (%)	92 (100)	7 (63.6)	<0.001
Radyolojik tutulum (%)			
Tipik (tipik + olası)	59 (64.1)	11 (100)	0.016
Atipik (atipik + normal)	33(35.9)	0 (0)	

U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak gösterildi ve ki-kare veya Fisher exact ki-kare testi ile karşılaştırıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya RT-PCR Covid 19 pozitif olan toplam 103 hasta dâhil edildi. Hastaların ortanca yaşı 42 (28-58) idi ve %58,3'ü (n=60) erkekti. 11 (%10.7) hastada hipertansiyon (HT), 16 hastada (%15.5) diyabetes mellitus (DM), 4 (%3.9) hastada koroner arter hastalığı (KAH), 6 (%5.8) hastada Astım ve 2 (%1.9) hastada gebelik mevcuttu. 92 hasta (%89.3) serviste, 11 hasta (%10.7) yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

Servis ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların demografik verilerinin karşılaştırmaları Tablo 1'de gösterilmektedir. Yoğun bakımda yatan hastalar, serviste yatan hastalara göre anlamlı olarak daha yaşlı idi [63 (57-77) vs. 39 (27-51.75), $P < 0.001$]. Ek olarak, bu hastalarda HT (36.4% vs. 7.6%, $P = 0.004$) ile DM sıklığı (54.5% vs. 10.9%, $P < 0.001$), nazal oksijen gereksinimi (100% vs. 0%, $p < 0.001$) ve radyolojik olarak tipik görünüm oranı (100% vs. 64.1%, $P = 0.016$) anlamlı olarak daha fazlaydı.

Hastaların başvuru anında en sık görülen semptomları sırasıyla; öksürük (%68.9), ateş (%42.7), nefes darlığı (%35.9) ve boğaz ağrısı (%12.6) idi. Tat kaybı (7.7%) ve balgam atma (1.9%) ise daha nadir görülen semptomlar idi. Ateş ve balgam atma semptomlarının görülme oranı yoğun bakımda yatan hastalarda,

klonikte yatanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $P = 0.006$ ve $P < 0.001$) (Tablo 2).

Hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 3'de verilmiştir. Yoğun bakımda yatan hastalarda lenfosit ($P < 0.001$), hemoglobün ($P = 0.018$), hemotokrit ($P = 0.042$), albümin ($P = 0.001$) ve high density lipoprotein (HDL) ($P = 0.016$) düzeyleri anlamlı olarak daha düşük iken; Red cell distribution width (RDW) ($P = 0.013$), CRP (C-reaktif protein) ($P < 0.001$), D-dimer ($P < 0.001$), kreatin ($P < 0.001$), AST ($P = 0.009$), ferritin ($P = 0.003$), laktat dehidrogenaz (LDH) ($P = 0.001$), troponin ($P < 0.001$), nötrofil lenfosit oranı (NLO) ($P = 0.001$), platelet lenfosit oranı (PLO) ($P = 0.012$) ve C-reaktif protein albumin oranı (CAR) ($P < 0.001$) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek idi (Tablo 2).

Yoğun bakım ve serviste yatan hastalara uygulanan tedaviler Tablo 4'te sunulmaktadır. 61 hastada (60,3%) sadece hidroklorokin ile klinik ve radyolojik düzelme sağlandı. Geriye kalan 40 hastanın (39,6%) tedavisine favipravir eklendi. Ancak bu hastaların 13 tanesi (%12,6) hidroklorokin + favipravir kombine tedavisine yanıt vermediği için tedaviye IL-6 monoklonal antikoru olan tocilizumab eklendi. Bu hastaların 9'u (8.7%) tedaviye yanıt verirken, 4 hasta (3.9%) exitus oldu. Yoğun bakıma yatan hastalarda Tocilizumab tedavi uygulanma oranı, serviste yatan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek idi (72.7% vs 0.5%, $P < 0.001$).

Tablo 2. Yoğun bakım ve serviste yatan COVID 19 tanılı hastaların semptomlarının karşılaştırılması

	Servis (n= 92)	Yoğun bakım (n= 11)	P
Öksürük (%)	62 (67.4)	9 (81.8)	0.328
Nefes darlığı (%)	31 (33.7)	6 (54.5)	0.173
Ateş (%)	35 (38)	9 (81.8)	0.006
Balgam atma (%)	0 (0)	2 (18.2)	<0.001
Boğaz ağrısı (%)	13 (14.1)	0 (0)	0.182
Tat ve koku kaybı (%)	8 (8.7)	0 (0)	0.309

Tartışma

Çalışmamızın ana bulguları; öksürük, ateş ve nefes darlığının en sık başvuru semptomları olması ve yoğun bakım ihtiyacı olanların özellikle ileri yaş, BT'de tipik radyolojik görünüm ve ek komorbidite varlığı ile birlikte hidrosiklorokin+favipiravir kombine tedavisine rağmen Tocilizumab gereksinimi olan hastalardan oluşmasıdır.

2019 nCoV'nün neden olduğu pnömoni türü oldukça bulaşıcıdır ve klinik bulguları diğer viral pnömonilere benzemektedir. Damlacık, temas ve fomit yoluyla insandan insana bulaştığı doğrulanmıştır (7). Yapılan çalışmalarda 2019-nCoV ile enfekte olan hastalarda pnömoni, lenfopeni, sitokin fırtınası ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişebileceği gösterilmiştir. Enfekte olanlarda antikor üretimi gözlenir; ancak bunun koruyucu veya patojenik olup olmadığı henüz belirlenmemiştir (8). Covid 19 enfeksiyonu, DSÖ tarafından küresel bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan edilmiştir. 17 Eylül 2020'de DSÖ tarafından açıklanan son verilere göre salgın nedeniyle görülen toplam vaka sayısı 29.737.453, toplam ölen vaka sayısı 937.391 iken (9), Türkiye'deki toplam vaka sayısı ise 298.039, toplam ölen vaka sayısı ise 7.315 (%2,4) olarak açıklandı [10]. Toplam 103 hastamızın olduğu bu çalışmada ölen hasta sayımız 4 (%3,8) tü. Exitus olan hastalarda hem başvuru esnasında yoğun bakım takibi gereken ağır klinik durum hemde ek komorbid hastalıklar mevcuttu.

Covid 19 enfeksiyonu nedeniyle Çin'de yapılan çalışmalarda, hastaneye başvuran hastaların yarısından fazlası erkek cinsiyetindeydi ve ortanca yaşları 55-62/yıl idi (8,11). Wang ve ark.nın çalışmasında, yoğun bakımda yatan hastalar daha yaşlı bulunmuştur (11). Literatür ile uyumlu olacak şekilde, bizim çalışmamızda da hastaların yarısından fazlası (%58) erkekti ve yoğun bakımda yatan hastalar, serviste yatan hastalara göre anlamlı olarak daha yaşlı idi.

Kronik hastalıklar, makrofaj ve lenfosit fonksiyonunu bozarak düşük immün yanıtı neden olabilirler. Hang ve ark., diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastaların mevsimsel influenzada komplikasyon gelişme riskini

arttırdığını ve DM'nin ağır mevsimsel influenza için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (12). Covid 19 salgını nedeniyle yapılan birçok çalışmada HT, DM, kardiyovasküler hastalıklar ve solunum sistemi hastalıklarının SARS-CoV 2 enfeksiyonunda en sık görülen komorbiditeler olduğu belirtilmiştir. (10,13). Bizim çalışmamızda da yoğun bakımda yatan hastalarda en sık tespit edilen komorbiditeler diyabetes mellitus (%54,5) ve hipertansiyon (%36,4) idi. Bulgularımız, ek komorbiditesi olan COVID 19 hastalarında prognozun daha kötü olduğunu ve bu hastalarda yoğun bakım gerekliliğinin daha fazla olduğunu göstermektedir.

Toraks BT, covid 19 enfeksiyonu için yüksek duyarlılık gösterdiği ve erken tanı için kullanılacak bir tetkik olabileceği belirtilmiştir (14). Covid 19 tanısında toraks BT'de görülen bulgular çoğunlukla; bilateral buzlu cam dansiteleri, multifokal opasiteler ve periferik dağılımlı interstisyel değişikliklerdir. 103 olguyu içeren çalışmamızda hastaların yaklaşık %70'inde tipik radyolojik görünüm mevcuttu. Ancak yoğun bakımda takip edilen tüm hastalardaki tipik radyolojik bulguların görülme oranı klinikteki hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Viral pnömonilerde tipik olan belirtiler ateş, halsizlik, yaygın kas ağrıları, baş ağrısı ve kuru öksürüktür. Bir meta analiz sonucuna göre Covid-19 pnömonisinde de ateş, öksürük, halsizlik ve dispne en sık görülen semptomlardır. Wang ve ark. çalışmasında yoğun bakımda takip edilen hastalarda dispne ve anoreksia anlamlı daha sık görülmüştür (11). Benzer şekilde, çalışmamızda da öksürük, ateş, nefes darlığı ve boğaz ağrısı en sık görülen semptomlardı. Diğer çalışmalardan farklı olarak yoğun bakım ünitesinde olan hastalarda ateş ile birlikte balgam atma da anlamlı daha sık görülen semptomlardan biriydi. Tat ve koku kaybı da, Covid 19 tanılı hastalarda görülebilen semptomlar arasında bildirilmiştir, ancak bu hastalığa ait ayırt edici özelliği net değildir (15). Bizim çalışmamızda sadece serviste takip edilen, alınan anamnez bilgileri ve takip edildikleri süreçte yapılan

Tablo 3. Yoğun bakım ve serviste yatan COVID 19 tanılı hastaların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Servis (n= 92)	Yoğun bakım (n= 11)	P
WBC, x103/ mL	5.6 (4.6-7.2)	5.2(3.9-7.7)	0.769
Nötrofil, x103/mL	3.4 (2.6-4.3)	4.0 (2.7-7.5)	0.089
Lenfosit, x103/mL	1.49 (1.14-2.10)	0.77 (0.54-1.06)	<0.001
Hemoglobin, g/dL	14.2 ± 1.6	12.9 ± 1.5	0.018
Hemotokrit, %	41.8 ± 4.3	38.9 ± 4.1	0.042
Platelet, x103/mL	205 (173.2-248)	149 (116-290)	0.082
MPV, fL	10.5 ± 1	11.0 ± 1.0	0.153
RDW, %	12.8 ± 1.1	13.8 ± 2.3	0.013
PDW, fL	12.0 ± 2.3	12.9 ± 2.0	0.170
CRP, mg/dl	4.9 (1.8-18.5)	49.7 (33.9-58.9)	<0.001
D-dimer, ng/ml	381 (219.5-548.7)	1012 (581-1770)	<0.001
INR	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.1	0.482
PT, SN	14.4 ± 2.1	15.6 ± 3.2	0.262
Üre, mg/dl	29.9 (23.5-37.9)	53.5 (32.1-68.4)	0.002
Kreatin, mg/dl	0.8 ± 0.2	1.1 ± 0.5	<0.001
Sodyum, mg/dl	137.9 ± 3.1	135.3 ± 4.5	0.091
Potasyum, mg/dl	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.3	0.831
AST, U/dL	28 (23-37)	44 (26-63)	0.009
ALT, U/dL	27 (20.2-37.8)	29 (25-44)	0.297
Albumin, g/dl	4.3 ± 0.4	3.6 ± 0.25	0.001
Bilirubin, mg/dl	0.48 (0.37-0.66)	0.57 (0.48-0.58)	0.221
Ferritin, ng/ml	100.9 (38.1-246.1)	796.3 (64-3142.5)	0.003
LDH, u/l	224 (181.2-299.7)	401 (303-491)	0.001
T. kolesterol, mg/dl	157 (134-182.7)	176 (138-202)	0.491
Trigliserit, mg/dl	114.5 (83-166.7)	156 (94-178)	0.329
HDL, mg/dl	41.5 (34-54.7)	33 (29-37)	0.016
LDL, mg/dl	110 (81.5-134.7)	116 (96-166)	0.310
Troponin, ng/ml	2.5 (2.5-2.6)	12.6 (6.7-21.6)	<0.001
NLO	2.3 (1.5-3.6)	6.7 (3.6-10.3)	0.001
PLO	141.5 (104.6-177.4)	258 (138.3-295.5)	0.012
CAR	1.1 (0.4-4.2)	13.4 (9.7-21)	<0.001

WBC, white blood cell; MPV, mean platelet volume; RDW, red cell distribution width;; MCV, mean corpuscular volume; PDW, platelet distribution width; CRP, C reactive protein; INR, international normalized ratio; PT, prothrombin time; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LDH, lactate dehydrogenase; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; NLO, neutrophil to lymphocyte ratio; PLO, platelet to lymphocyte ratio; CAR, C reactive protein to albumin ratio

birkaç test sonrası tat ve koku kaybı olduğu tespit edilen 8 hasta (%8.7) mevcuttu.

İnflamasyon, bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar nedeniyle oluşan hasarlı dokuları ve buna sebep olan etkeni ortamdaki uzaklaştırmak için oluşan hücre immün yanıtıdır. Bazı viruslar, lenfositleri infekte edip yıkımını arttırarak lenfopeniye ve negatif akut faz reaktanı olan serum albüminin düşmesine neden olurken, pozitif akut-faz reaktanı olan CRP ve ferritin düzeylerinin ise yükselmesine neden olur. [13,16]. Ayrıca vücutta birçok dokuda bulunan Laktat

dehidrogenaz (LDH) enzim seviyeleri de, viral enfeksiyona bağlı hücre hasarının geliştiği durumlarda yükselebilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle yapılan çalışmalarından çoğunda, lenfopeni, düşük serum albümin düzeyleri, ile artmış LDH, AST, ALT, CK-MB ve troponin seviyelerinin olduğu görülmektedir (2,17). Çalışmamızda, yoğun bakımda takip edilen hastaların laboratuvar parametrelerinde de; lenfosit ve albümin seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu; CRP, LDH ve ferritin düzeylerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmişti.

Lenfopeni, düşük serum albümini, yüksek LDH ve enflamatuvar göstergelerde yükseklik kötü prognoz belirleyicileri olarak klinisyene yol gösterebilir.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR) ve CRP albümin oranının (CAR) inflamasyonu göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Yapılan çalışmalarda NLR, PLR ve CAR'ın birçok hastalıkta bağımsız bir prognoz göstergesi olduğu gösterilmiştir (18,19,20). Covid 19 pandemi sürecinde yapılan birçok çalışmada, CAR ve NLR' deki artış, covid 19 prognozu değerlendirmede ve hafif/orta kliniği ağır klinikten ayırt edebilen bir biyobelirteç olabileceği vurgulanmıştır (21,22). Bir meta analiz çalışmasında ise ağır Covid 19 hastalarında NLR ve PLR bağımsız prognostik markerlar olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (23). Yukarıda bahsedilen çalışmaları destekler nitelikte olarak bizim çalışmamızda da CAR, PLR ve NLR, yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, yoğun bakımda yatan hastalarda daha geniş yelpazede bir inflamatuvar sürecin tetiklendiğini ve dolayısıyla da bu hastalarda prognozun daha kötü olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle CAR, PLR ve NLR'nin covid 19 kliniğini belirlemede önemli biyobelirteçler olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca literatürler tarandığında, ulusal alanda covid 19 ve CAR ile ilgili ilk çalışmanın bize ait olduğunu belirtebiliriz.

Bir fibrin yıkım ürünü olan d-dimer, covid 19 hastalarının kan serumunda yüksek olarak görülmektedir. Bu salgında ölen hastaların yapılan otopsilerde, pulmoner vasküler yapılarda oklüzyon ve mikrotrombüsler görülmüştür. Zhang ve ark. d-dimer düzeylerinin (>2mg/dl) covid 19 pnömonili olgularda mortaliteyi belirlemede önemli bir indikatör olduğunu vurgulamışlardır [24]. Çalışmamızda, yoğun bakımdaki hastaların d-dimer düzeyleri serviste yatanlara oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni immobilizasyon, komorbiditeler ve yoğun viral inflamasyon olduğunu ve dolayısıyla yoğun bakımda takip edilen hastalarda vasküler oklüzyon ve mikrotrombüslerin daha sık olduğunu düşünmekteyiz.

Jean ve ark. remdesivir, hidroksiklorokin+azitromisin ve favipravir'in Covid 19 enfeksiyonunda etkin tedaviler olduğunu vurgulamışlardır (25). Tocilizumab, IL 6 antikorudur, romatoid artritte yaygın olarak kullanılmaktadır. TC Sağlık Bakanlığı Covid 19 rehberinde, makrofaj aktivasyon sendromu (MAC) yada sitokin fırtınası kliniğinde tocilizumab kullanımı önerilmektedir. Xu ve ark. tocilizumabın, COVID-19 klinik semptomlarını etkili bir şekilde iyileştirdiğini ve şiddetli hastalarının kötüleşmesini baskılayarak terapötik bir strateji sağladığını belirtmişlerdir (26). Çalışmamızda, yoğun bakımda yatan hastaların %72.7 (8 hasta)'ine tocilizumab

verildi. Bu hastaların 4'ünde tedaviye tam yanıt alınarak klinik düzelme sağlandı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle küresel salgın olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta sayısının yetersiz olmasıdır. İkinci olarak, çalışmamız geriye dönük bir çalışma idi. Son olarak, hastaların kısa ve uzun dönem takiplerini yapıp prognoz hakkında bilgi sahibi olmak çalışmamıza ek katkı sağlayabilirdi.

Sonuç olarak, çift merkezli olan bu çalışmamızda hemen hemen tüm sistemleri etkileyen Covid 19 enfeksiyon tanısının radyolojik görüntüleme ile desteklenmesi ve hastaların laboratuvar ve klinik bulgularıyla multidisipliner olarak değerlendirilmesinin surveye katkı sunacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Dec 31, 2003.
2. https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ (accessed Jan 19, 2020).
3. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). November, 2019. <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (accessed Jan 19, 2020).
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727-733.
5. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 17 Mart 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
6. Simpson S, Kay FU, Abbara S et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging* 2020; 35(4): 219-227.
7. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2 Nisan 2020 Covid-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Rehberi. <https://covid19.saglik.gov.tr>
8. Chan JF, Yuan S, Kok KH, Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J et al, familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395(10223): 514-523.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.

10. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 17 Eylül 2020. Available from: <https://covid19.who.int>
11. 10-Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Erişim tarihi: 17 Eylül 2020. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr>
12. 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): 1061-1069.
13. Hong KW, Cheong HJ, Choi WS, Lee J, Wie SH, Baek JH et al. Clinical courses and outcomes of hospitalized adult patients with seasonal influenza in Korea, 2011-2012: Hospital-based Influenza Morbidity & Mortality (HIMM) surveillance. *J Infect Chemother* 2014; 20(1): 9-14.
14. K. Kalantar-Zadeh, G.H. Lee, The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol* 2006; 1(1): 9-18.
15. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 296(2): E32-E40.
16. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 889-890.
17. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(8): 735-747.
18. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020;94(7):e00127-20.
19. N Hamidi, E Süer, Mİ Gökçe, Y Bedük. 'Lokalize Renal Hücreli Kanser Nedeniyle Nefrektomi Yapılan Olgularda Ameliyat Öncesi Bakılan Nötrofil-Lenfosit Oranının Uzak Metastaz ve Hastalığa Özgü Sağkalım üzerine etkisi. *Van Med J* 2017; 24(3): 135-140.
20. Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Yamada M et al. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(2): 646-654.
21. Tanriverdi Z, Gungoren F, Tascanov MB, Besli F, Altıparmak IH. Comparing the Diagnostic Value of the C-Reactive Protein to Albumin Ratio With Other Inflammatory Markers in Patients With Stable Angina Pectoris. *Angiology* 2020; 71(4): 360-365.
22. Wang X, Xu Y, Huang H, Jiang D, Zhou C, Liao H et al. An increased pretreatment C-reactive protein-toalbumin ratio predicts severe novel coronavirusinfected pneumonia. *Research Square* 2020; 05.
23. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 2020; 84: 106504.
24. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res* 2020; 12(7): 448-453.
25. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(6): 1324-1329.
26. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53(3): 436-443.
27. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(20): 10970-10975.