

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



ACİL SERVİSTE COVID-19 PNÖMONİLİ HASTALARIN SKORLAMA
SİSTEMLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İmran KANKAYA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Canan AKMAN

Çanakkale/2022

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE COVID-19 PNÖMONİLİ HASTALARIN SKORLAMA
SİSTEMLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İmran KANKAYA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Canan AKMAN

Çanakkale/2022

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince verdikleri emekler için başta tez danışman hocam Doç. Dr. Canan AKMAN olmak üzere; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Okhan AKDUR, tezimde de ayrıca yardımları olan Doç. Dr. Murat DAŐ ile Dr. Öğr. Üyesi Okan BARDAKCI ve Dr. Öğr. Üyesi Gökhan AKDUR hocalarıma;

Destekleri, yardımları ve öğrettikleri için asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım hekim arkadaşlarıma;

Çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire, paramedik, sağlık personeli, ön hekim arkadaşlara kısacası tüm acil ekibine;

Her zaman en büyük destekçim olan ve her koşulda arkamda olduklarını ve olacaklarını bildiğim canım annem Şükran KANKAYA ve babam Birol KANKAYA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. İmran KANKAYA

ÖZET

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisinde; hastalara uygun bakımı sağlayabilmek için kritik hastalık gelişebilecek hastaların erken tanınması büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızın amacı; skora sistemlerinin COVID-19 pnömonisindeki prognostik kullanımını araştırmak ve böylece hasta yönetiminde acil servis hekimlerine yardımcı olmaktır.

Yöntem: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine başvuran COVID-19 pnömoni tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri retrospektif incelenerek; CURB-65, Pnömoni Severity İndeks (PSI), National Early Warning Score 2 (NEWS2), 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortalite Skoru ve Chest CT Skor ile yoğun bakıma yatış ve mortalite sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 220 hastanın yaş ortalaması 57,85±16,63 yılı ve 116'sı (%52,7) erkekti. 60 hastada (%27,2) yoğun bakım yatışı yapılırken, 46 hastanın (%20,9) vefat ettiği görüldü. Yoğun bakıma yatan hastalarda ve vefat edenlerde tüm skordardan alınan puanlar istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde NEWS2 ($p=0,022$), PSI ($p=0,041$) ve Chest CT Skor ($p=0,011$) yüksekliği yoğun bakıma yatış riskinde; pulmoner hastalığın varlığı ($p=0,021$), troponin yüksekliği ($p=0,017$) ve NEWS2 yüksekliği ($p=0,015$) mortalite riskinde anlamlı bulundu. ROC Curve Analizinde tüm skorların EAA değerleri her iki sonlanımı öngörmeye anlamlıydı ($p<0,05$). En büyük EAA yoğun bakıma yatışı öngörmeye NEWS2 (0,897 [GA:0,844-0,949]), 4C Mortalite Skoru (0,894 [GA: 0,852-0,935]) ve PSI'da (0,892 [GA: 0,849-0,935]) saptandı. Mortalitede ise 4C Mortalite Skoru (0,904 [GA: 0,864-0,944]) ve PSI (0,901 [GA: 0,859-0,942]) en büyük EAA sahipti.

Sonuç: Çalışmada acil servise başvurudaki veriler ile değerlendirilen tüm skorlama sistemleri yoğun bakıma yatış ve mortaliteyi öngörmede iyi performans göstermiştir. Yüksek NPD ile 4C Mortalite Skoru ve PSI'a göre düşük riskli değerlendirilen hastalarda acil servis taburculuğu veya servis yatışı düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, COVID-19, Pnömoni, Yoğun bakım ünitesi



ABSTRACT

Objectives: In the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic; early recognition of patients who may develop critical illness is of great importance in order to provide appropriate care to patients. The aim of our study is to investigate the prognostic use of scoring systems in COVID-19 pneumonia and thus to assist emergency physicians in patient management.

Methods: Patients diagnosed with COVID-19 pneumonia, who applied to the Emergency Department of Çanakkale Onsekiz Mart University Health Practice and Research Hospital, were included in the study. By retrospectively examining the demographic, clinical and laboratory parameters of the patients; the relationship of CURB-65, Pneumonia Severity Index (PSI), National Early Warning Score 2 (NEWS2), 4C (Coronavirus Clinical Characterization Consortium) Mortality Score and Chest CT Score with the outcome of intensive care admission and mortality was evaluated.

Results: The mean age of 220 patients included in the study was 57.85 ± 16.63 years, and 116 (52.7%) were male. While 60 patients (27.2%) were admitted to the intensive care unit, 46 patients (20.9%) died. The results of all scores were found to be statistically significantly higher in patients who were admitted to the intensive care unit and died ($p < 0.001$). In multivariate logistic regression analysis, high NEWS2 ($p = 0.022$), PSI ($p = 0.041$) and Chest CT Score ($p = 0.011$) were associated with the risk of intensive care admission; presence of pulmonary disease ($p = 0.021$), high levels of troponin ($p = 0.017$) and high NEWS2 ($p = 0.015$) were found to be significant in mortality risk. AUC values of all scores in the ROC Curve Analysis were significant in predicting both outcomes ($p < 0.05$). The greatest AUC was found in NEWS2 (0.897 [CI: 0.844-0.949]), 4C Mortality Score (0.894 [CI: 0.852-0.935]), and PSI (0.892 [CI: 0.849-0.935]) in predicting ICU admission. In mortality, the 4C Mortality Score (0.904 [CI: 0.864-0.944]) and PSI (0.901 [CI: 0.859-0.942]) had the greatest AUC.

Conclusions: In the study, all scoring systems evaluated with the data on admission to the emergency department showed good performance in predicting ICU admission and mortality. With the high NPV, emergency service discharge or hospitalization may be considered for patients who are evaluated as low risk with 4C Mortality Score and PSI.

Keywords: COVID-19, Emergency service, Intensive care units, Pneumonia



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koronavirüsler	3
2.2. SARS-CoV-2	4
2.3. COVID-19	5
2.3.1. Epidemiyoloji ve Tarihçe.....	5
2.3.2. Kaynak	6
2.3.3. Bulaş Yolları ve Korunma	6
2.3.4. Viral Yaşam Döngüsü ve Patofizyoloji.....	7
2.3.5. Klinik Özellikler	9
2.3.6. Laboratuvar ve Görüntüleme.....	11
2.3.7. Tanı	12
2.3.8. Tedavi.....	13
2.3.9. Aşılama	13
2.4. Skorlama Sistemleri.....	14
2.4.1. CURB-65.....	14
2.4.2. Pnömoni Severity İndeks (PSI) / Port Skoru.....	15
2.4.3. National Early Warning Score (NEWS) 2	15
2.4.4. 4C Mortalite Skoru.....	18
2.4.5. Chest CT Skor.....	19

3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR.....	44



KISALTMALAR DİZİNİ

ACE-2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ARDS	: Akut Respiratuvar Distres Sendromu
BT / CT	: Bilgisayarlı Tomografi / Computed Tomography
BUN	: Kan Üre Azotu
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı-2019
CRP	: C-Reaktif Protein
CXCL-10	: C-X-C Motifli Kemokin Ligandı 10
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E	: Envelope (Zarf)
EAA	: Eğri Altında Kalan Alan
ER	: Endoplazmik Retikulum
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
FiO ₂	: İnspire Edilen Havanın Oksijen Yüzdesi
GA	: Güven Aralığı
GKS	: Glasgow Koma Skalası
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmüoglobulin
IL	: İnterlökin
IQR	: Çeyrekler Arası Aralık
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
M	: Membran
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MERS	: Orta Doğu Solunum Yetmezliği Sendromu
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüs
MIP-1 α	: Makrofaj İnflamatuar Protein-1 α
N	: Nükleokapsid
NEWS2	: National Early Warning Score 2
NIH	: The National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri)
NPD	: Negatif Prediktif Değer

PaO ₂	: Arteriyel Parsiyel Oksijen Basıncı
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
PSI	: Pnömoni Severity İndeks
RCPL	: The Royal College of Physicians of London (Londra Kraliyet Hekimler Koleji)
RT-PCR	: Real Time Reverse Transkriptaz Zincir Reaksiyonu
R ₀	: Basic Reproduction Number (Temel Üreme Numarası)
S	: Spike
SARS	: Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SpO ₂	: Oksijen Saturasyonu
TMPRSS2	: Trans Membran Serin Proteaz 2
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör- α
VoC	: Variants of Concern
Vol	: Variants of Interest
2019-nCoV	: 2019 Yeni Koronavirüs
4C	: Coronavirus Clinical Characterisation Consortium

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Koronavirüslerin sınıflandırılması.....	3
Şekil 2.2. Sars-CoV-2 virion yapısı.....	4
Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı.....	22
Şekil 4.2. Hastaların acil servis ve hastane sonlanımları.....	26
Şekil 4.3. Skarlama Sistemlerinin yoğun bakım yatışı ve mortalite için ROC eğrileri.....	33

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Pnömoni Severity İndeks (PSI).....	16
Tablo 2.2. National Early Warning Score (NEWS) 2.....	17
Tablo 2.3. 4C Mortalite Skoru.....	18
Tablo 4.1. Hastaların kronik hastalıklarının dağılımı.....	23
Tablo 4.2. Hastaların başvuru vital bulguları.....	23
Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar sonuçları.....	24
Tablo 4.4. Skorlama sistemlerinin sonuçları.....	25
Tablo 4.5. Hastaların yoğun bakım yatış durumlarına göre değerlendirilmesi..	27
Tablo 4.6. Hastaların mortalite durumlarına göre değerlendirilmesi.....	29
Tablo 4.7. Yoğun bakıma yatışı öngörmeye demografik ve klinik parametrelerin regresyon analizi ile değerlendirilmesi.....	30
Tablo 4.8. Mortaliteyi öngörmeye demografik ve klinik parametrelerin regresyon analizi ile değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4.9. Skorlama sistemlerinin yoğun bakıma yatışı ön görmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi.....	34
Tablo 4.10. Skorlama sistemlerinin mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi.....	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İki bin on dokuz Aralık başlarında, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde etiyolojisi belirlenemeyen bir pnömoni salgını görüldü [1,2]. Real time reverse transkriptaz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak etkenin şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ve sonradan koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) olarak da adlandırılan yeni bir koronavirüs olduğu belirlendi [3]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından artan vaka bildirimleri nedeniyle Ocak 2020'de küresel sağlık acil durumu, Mart 2020'de ise pandemi ilan edildi [4,5].

SARS-CoV-2; asemptomatik enfeksiyon, hafif üst solunum yolu hastalığı, solunum yetmezliği ve ölümlü sonuçlanabilen ciddi viral pnömoniye kadar uzanan bir klinik tabloya neden olabilmektedir [6]. SARS-CoV-2 pnömonisinin hafif ile kritik hastalık arasında değişen bir klinik spektrumu mevcuttur [7]. Çoğu COVID-19 hastası hastalığı sadece hafif veya non-komplike olarak geçirirken, yaklaşık %14'ü hastaneye yatış ve oksijen desteği, %5'i ise yoğun bakım tedavisi gerektirmektedir [8]. Şiddetli vakalarda COVID-19, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, septik şok ve multiorgan yetmezliği ile birlikte görülebilmektedir [9]. Kritik COVID-19 hastalığı gelişebilecek hastaların erken tanınması, hasta sonuçlarını iyileştirebilecek yönetimi sağlamak için büyük önem taşımaktadır [10,11].

Pandemilerde; objektif skorlamaların, en önemli kararlardan biri olan, hastaya bakım verilecek uygun alanın belirlenmesinde özellikle acil servis hekimlerine yardımcı olduğu bilinmektedir [12]. Hastalığın progresyonunu tahmin edebilen ve hekimlere hastaneye yatış veya taburculuk konusunda karar vermede rehberlik eden objektif ve güvenilir skorlama sistemlerine ihtiyaç vardır [13]. Başvuruda yapılacak etkin triyaj ile gereksiz hastane yatışlarının önlenmesi ve kaynakların uygun kullanımı sağlanabilecektir [14].

Pandemi gibi büyük ölçekli acil durumlarda sağlık kurumları artan hasta sayıları ile karşı karşıya kalmaktadır. COVID-19 vakaları da birçok ÷lkede sağlık sistemlerine ağır yük getirmiştir [13]. Sağlık sistemi üzerindeki bu yükü hafifletmek ve hastalara mümkün olan en iyi bakımı sağlayabilmek için, hastalığın prognozu hakkında doğru bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır [15,16]. COVID-19'a bağlı yüksek morbidite ve mortalite ile hastalık süreci ve prognozu hakkındaki belirsizlik göz önünde bulundurulduğunda, COVID-19 hastaları için uygun klinik risk sınıflandırma yöntemlerinin kullanımı büyük önem taşımaktadır [17].

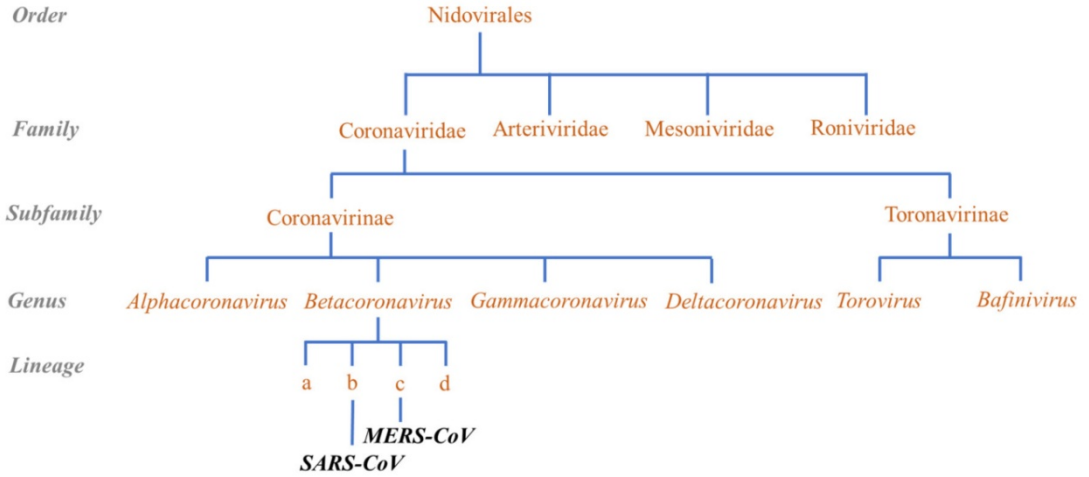
Bu çalışmadaki amacımız Ocak-Mart 2021 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine başvuran 18 yaş ve üzerindeki, COVID-19 RT-PCR testi pozitif sonuçlanmış ve radyolojik olarak pnömoni bulgusu olan hastaların sistemdeki kayıtlarının retrospektif incelenmesiyle; bu hastaları CURB-65, Pnömoni Severity İndeks (PSI), National Early Warning Score 2 (NEWS2), 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Mortalite Skoru ve Chest CT Skor ile değerlendirerek bu skorlama sistemlerinin COVID-19 pnömonisindeki prognostik kullanımını araştırmaktır. Çalışmamızın sonuçlarının COVID-19 pandemisinde ön cephede savaşan acil hekimlerine hasta yönetiminde yardımcı olmasını hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler; hayvanları ve insanları enfekte ederek solunum, gastrointestinal, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olabilen pozitif duyarlı tek sarmallı, zarflı RNA virüsüdür [4,18,19]. Elektron mikroskobu altında hücre membranından uzanan spikelerin oluşturduğu taç görünümünden ismini almaktadır (Latince 'corona' taç anlamına gelmektedir) [20].

Nidovirales takımı içindeki *Coronaviridae* familyasındaki *Coronavirinae* alt familyasına aittir [21]. Yirmi altı-otuz yedi kilo baz boyutu ile bilinen en büyük genoma sahip RNA virüsü olan koronavirüsler; alfa, beta, gama ve delta-koronavirus olmak üzere dört gruba ayrılmaktadır [1,22]. Betacoronavirus'ün alt türleri; Embecovirus (A soyu), Sarbecovirus (B soyu), Merbecovirus (C soyu) ve Nobecovirus (D soyu)'dür [23] (Şekil 2.1).

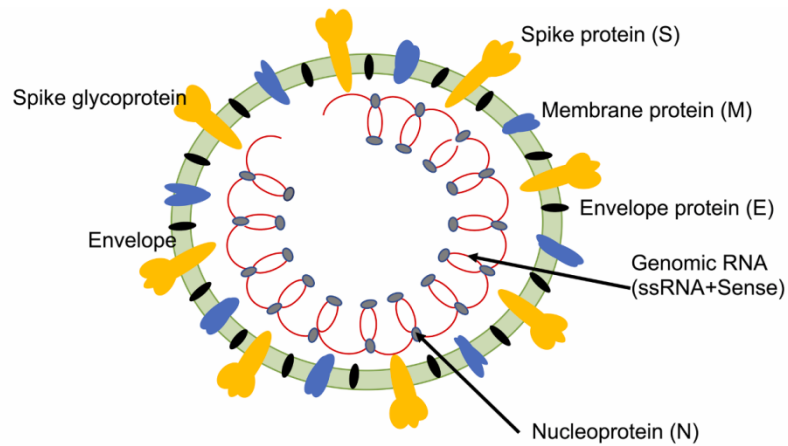


Şekil 2.1. Koronavirüslerin sınıflandırılması-Khan ve ark. [23]'ndan alınmıştır.

Aralık 2019'a kadar altı farklı koronavirüs suşunun insanları enfekte ettiği bilinmekteydi [19,20]. Bunlar; HCoV-229E (229E), HCoV-OC43 (OC43), severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), HCoV-NL63 (NL63), HCoV-HKU1 (HKU1) ve Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)'dır [20]. SARS-CoV ve MERS-CoV alt solunum yolunu etkileyerek ağır hastalığa neden olurken diğer dört suş hafif semptomlar göstermektedir [19,21]. SARS olarak bilinen Severe Acute Respiratory Syndrome (Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu), 2002-2003 yıllarında Güney Çin'de ortaya çıkmış ve 8 aylık bir sürede 29 ülkede, 8.098 vaka ve 774 ölüme neden olmuştur [18,24]. MERS olarak bilinen Middle East Respiratory Syndrome (Orta Doğu Solunum Yetmezliği Sendromu) ise 2012'de Suudi Arabistan'da ortaya çıkmış ve 27 ülkeye yayılarak, 2.458 vaka ve 848 ölüme yol açmıştır [18,24].

2.2. SARS-CoV-2

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2, insanları enfekte eden yedinci koronavirüs olarak bulunmuştur [25]. Betacoronavirus cinsine ve Sarbecovirus alt cinsine aittir [23]. SARS-CoV ile %79 ve MERS-CoV ile %50 genom dizisi benzerliği olan yeni bir koronavirüstür [26]. Yapısal olarak, spike (S) glikoprotein, küçük zarf (E, envelope) glikoprotein, membran (M) glikoproteinini ve nükleokapsid (N) proteini ile birkaç yardımcı proteine sahiptir [27] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Sars-CoV-2 virion yapısı- Mishra ve ark. [28]'ndan alınmıştır.

S glikoproteini, S1 ve S2 alt birimlerinden oluşur [3]. S1 alt birimi, konak hücredeki reseptörleri hedefleyen bir reseptör bağlama alanı içeren periferik proteindir; S2 alt birimi, membran füzyonunu düzenleyen transmembran proteindir [3,19]. E proteinleri, iyon kanalları olarak görev yapar ve patogenez için gereklidir. M proteinleri, virüs membranının yapısını oluşturmakla birlikte nükleokapside bağlanması için gereklidir. N proteinleri ise virüs RNA'sını çevreleyerek şeklini korumasını sağlar [29].

Sars-CoV-2; diğer koronavirüsler gibi ultraviyole ışınlarına ve ısıya duyarlıdır. Ayrıca; eter (%75), etanol, klor içeren dezenfektanlar, peroksiasetik asit ve kloroform gibi lipid çözücüler tarafından etkin bir şekilde inaktive edilebilir [30].

Diğer RNA virüsleri gibi, SARS-CoV-2 de mutasyonlar yoluyla sürekli olarak değişmekte ve bu mutasyonlar ile bulaşıcılığı ve virülansı artıp azalabilmektedir. Ayrıca mutasyonlar nedeniyle re-enfeksiyon riskinde artış veya aşuların etkinliğinde azalma görülebilmektedir. Aralık 2020'den bu yana, DSÖ tarafından çeşitli varyantlar tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 varyantları, bulaşıcılık veya virülansta artış, aşuların ve/veya tedavilerin etkinliğinde azalma veya tanısız test hedefleriyle etkileşim gibi özelliklerle ilişkili ise 'Variants of Concern (VoC)' olarak değerlendirilmektedir. VoC kriterlerini karşılamayan ancak önemli görülen varyantlar ise 'Variants of Interest (VoI)' olarak tanımlanmaktadır [31].

2.3. COVID-19

2.3.1. Epidemiyoloji ve Tarihçe

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde, etiolojisi bilinmeyen pnömoni ön tanısıyla bir grup hasta başvurusu görüldü ve bu hastaların epidemiyolojik olarak bir deniz ürünleri ve ıslak hayvan toptan satış pazarına bağlı olduğu saptandı [25]. 7 Ocak 2020'de hastalardan yeni bir koronavirüs türü izole edildi ve yeni koronavirüsün (2019-nCoV) genetik dizisi, virüse özgü RT-PCR tanı testlerinin hızla geliştirilmesini sağladı [2,21]. 11

Şubat 2020'de, hastalık etkeni SARS-CoV-2; hastalık ise COVID-19 olarak güncellendi [21]. 30 Ocak 2020'de küresel sağlık acil durumu ilan edildi [32]. 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi olarak kabul edildi ve bu tarihe kadar Dünya'da 126 ülkede 126.214 vaka ve 4.628 ölüm görülmüştü [26,32]. Türkiye'de ise ilk vaka 10 Mart 2020 tarihinde duyuruldu [19].

DSÖ verilerine göre 2021 yılı sonu itibariyle ülkemizde vaka sayısı yaklaşık 9 milyon iken 81.917 ölüm kaydedilmiştir. Dünyada ise bu sayılar yaklaşık 281 milyon vaka ve 5,4 milyon ölüm şeklindedir [33].

Temel üreme numarası (Basic reproduction number, R₀), bulaşıcı hastalık epidemiyolojisinde virüsün yayılma riskini gösteren bir kavramdır ve tek bir enfekte kişinin enfekte edebileceği potansiyel insan miktarını belirtmek için kullanılır [18,34]. Sabit bir değer değildir ve sosyal mesafe ve aşılama gibi müdahalelerden etkilenebilmektedir. R₀ sayısı ne kadar yüksekse, enfekte bireylerin patojeni başkalarına bulaştırma olasılığı o kadar yüksek olur [34]. 2003'deki SARS pandemisinde R₀ değeri 2,75; MERS'de yaklaşık 1 iken; COVID-19'da 2-3 olarak hesaplanmıştır [35,36].

2.3.2. Kaynak

Çalışmalarda bat CoV RaTG13 ile SARS-CoV-2'nin genom diziliminde %96,2 oranında özdeşlik saptanması, yarasaların virüsün ana rezervuarı olduğunu düşündürmüştür [27]. Bir hayvan ara konağın rol oynadığı tahmin edilse de insana geçişin mekanizması bilinmemektedir. Virüsün insandan insana hızlı transferi, yüksek bulaşma potansiyelini göstermektedir [37].

2.3.3. Bulaş Yolları ve Korunma

Virüsü bulaştırmanın üç ana yolu; yakın temas, aerosol bulaşı ve dokunarak bulaşmadır [22]. Doğrudan temas veya enfekte bir kişiden öksürme veya hapşırma yoluyla yayılan damlacıklar primer bulaş kaynağıdır ve enfektif solunum damlacıklarının konağın göz, burun, ağız gibi mukozal yüzeylerine maruziyeti ile gerçekleşmektedir [25,39,40]. Çalışmalardan elde edilen veriler,

COVID-19 hastalarının dışkılarında canlı virüsün bulunduğunu ve bunun fekal-oral bulaş olasılığını düşündürebileceğini bildirmiştir. Anneden bebeğe vertikal geçişin mümkün olduğu ancak vakaların azınlıkta olduğu gösterilmiştir [30]. COVID-19 için aerosol oluşumuna yol açan bronkoskopi, açık aspirasyon, nebulizasyon, balon maske ventilasyon, endotrakeal entübasyon, trakeostomi ve kardiyopulmoner resüsitasyon gibi özel durumlar dışında, hava yoluyla bulaş bildirilmemiştir [39].

Kişiler arasında 2 metre mesafenin korunması, maske takılması ve enfekte kişilerin izolasyonu ile bulaş önlenmektedir [35]. Sosyal viral bulaşı azaltmak için uluslararası önlemler olarak; kişiler arası en az iki metrelik mesafenin korunması, gruplar halinde toplanmamak, başkalarının yanında veya halka açık yerlere çıkarken ağzı ve burnu korumak için önlem almak, mümkünse evden çalışmak, toplu taşıma araçlarını kullanmaktan kaçınmak, dijital/uzaktan eğitim gibi fiziksel mesafe stratejileri ile; COVID-19'a maruz kalmış olabilecek kişilere “karantina”, hastaları sağlıklı olanlardan ayırmak için “izolasyon” uygulanmaktadır [24].

2.3.4. Viral Yaşam Döngüsü ve Patofizyoloji

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2), SARS-CoV-2 için fonksiyonel bir reseptör olarak tanımlanmıştır ve pulmoner epitel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir [39]. ACE-2 proteini akciğerlerde, böbreklerde, gastrointestinal sistemde, kalpte, karaciğerde ve kan damarlarında bulunmaktadır [40]. Virüs S proteini ile ACE-2'ye tutunur. S proteini hücresel proteaz ile S1 ve S2 alt birimlerine ayrılır [29]. S1, ACE-2'ye bağlanır; S2 ise konak hücre yüzeyindeki trans membran serin proteaz 2 (TMPRSS2) tarafından ayrılır ve aktive edilir [29]. Bu sayede konak hücre ile virüs membranlarının füzyonu gerçekleşir ve viral içerik pulmoner alveolar epitelyum hücresi içine salınır [29,39].

Konak hücre içerisinde virüs replikasyona uğrar ve RNA polimeraz aktivitesi ile var olan tek iplikli pozitif RNA'dan negatif iplikli RNA oluşur

(transkripsiyon). Bu yeni oluşan negatif iplikli RNA, daha sonra hücre sitoplazmasında yeni proteinler sentezleyecek olan yeni pozitif RNA ipliklerin üretiminde görevlidir (translasyon). Viral N proteini, yeni genomik RNA'yı bağlar ve M proteini ile hücresel endoplazmik retikulumu (ER) entegrasyon gerçekleştirir. Bu yeni oluşan nükleokapsidler daha sonra ER zarı içine alınır ve lümene taşınır, buradan golgi vezikülleri yoluyla hücre zarına ve daha sonra ekzositoz yoluyla ekstrasellüler alana taşınırlar. Yeni viral partiküller artık çevredeki diğer epitel hücrelerini istila etmeye ve solunum damlacıkları yoluyla bulaş için hazırdır [39].

Asemptomatik fazda; solunum aerosollerini yoluyla alınan SARS-CoV-2, üst solunum yollarındaki burun epitel hücrelerindeki reseptörü olan ACE-2'ye bağlanır. Virüs, hava yollarındaki siliyer hücrelerin enfeksiyonu ile birlikte lokal replikasyona uğrar ve yayılır. Bu aşama birkaç gün sürer ve sınırlı bir immün cevap görülür. Düşük viral yüke rağmen, bireyler oldukça bulaştırıcıdır ve virüs, nazal sürüntüde tespit edilebilir [39].

Virüsün nazal epitelden hava yolu vasıtasıyla üst solunum yollarına göçü gerçekleşir. Üst solunum yollarının tutulumuna bağlı olarak hastalık ateş, halsizlik ve kuru öksürük semptomları ile kendini gösterir. C-X-C motifli kemokin ligandı 10 (CXCL-10) ve interferonların (IFN- β ve IFN- λ) virüsle enfekte hücrelerden salınmasını içeren bu fazda daha büyük bir bağışıklık cevabı vardır. Bu immün cevap, enfeksiyonun yayılmasını kontrol altına almak için yeterli olduğundan, hastaların çoğu bu aşamanın ötesine geçmez [39].

Tüm enfekte hastaların yaklaşık beşte birinde hastalık alt solunum yolu tutulumuna ilerler ve ciddi semptomlar geliştirir. Virüs, konak reseptörü ACE-2 yoluyla tip 2 alveolar epitel hücrelerine girer. Virüs yüklü pnömositlerden artık interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 ve IL-12), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), IFN- λ ve IFN- β , CXCL-10, monosit kemoatraktan protein (MCP-1) ve makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) gibi birçok farklı sitokin ve inflamatuvar marker salınır. Bu "sitokin fırtınası"; virüsle savaşan ancak bunu yaparken sonraki

inflamasyon ve akciğer hasarından da sorumlu olan nötrofiller, CD4 yardımcı T hücreleri ve CD8 sitotoksik T hücreleri için bir kemoatraktan görevi görür. Konakçı hücre apoptoza gider ve çevredeki tip 2 alveolar epitel hücrelerini aynı şekilde enfekte eden yeni viral partiküller salınır. İnflamatuar hücrelerin neden olduğu kalıcı hasar ve hem tip 1 hem de tip 2 pnömosit kaybına yol açan viral replikasyon nedeniyle, sonunda akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ile sonuçlanan yaygın alveolar hasar oluşur [40].

2.3.5. Klinik Özellikler

COVID-19'da; kuluçka süresinin vakaların çoğunda ortalama 3-5 gün arasında olduğu ve 2 gün ile 2 hafta arasında değişebildiği gösterilmiştir [4,32]. Viral pnömoninin 5. günden ikinci veya üçüncü haftaya kadar geliştiği görülmüştür [32]. En sık görülen belirtiler öksürük (%46-82), ateş (%77-98), yorgunluk, anoreksi ve miyaljidir; bununla birlikte anosmi (koku duyusu kaybı) ve disguzi (tat duyusu kaybı) sık görülür. Boğaz ağrısı, baş ağrısı, rinore; bulantı ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar ve eşlik eden karın ağrısı da bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %30'unda dispne gelişebilmektedir [41].

Ulusal Sağlık Enstitüleri (The National Institutes of Health, NIH) tarafından yayınlanan kılavuz COVID-19'u; *Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon*, *Hafif Hastalık (Mild Illness)*, *Orta Şiddetli Hastalık (Moderate Illness)*, *Şiddetli Hastalık (Severe Illness)* ve *Kritik Hastalık (Critical Illness)* olmak üzere 5 şekilde sınıflandırmaktadır [31].

Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon; SARS-CoV-2 testi pozitif olan ancak COVID-19 ile uyumlu semptomları olmayan kişiler [31]. Asemptomatik ve presemptomatik taşıyıcılar SARS-CoV-2'yi bulaştırabilmektedir ve presemptomatik bulaşın virüsün yayılmasında en önemli etkenlerden olduğu düşünülmektedir [42].

Hafif hastalık; COVID-19'un çeşitli belirti ve semptomlarından herhangi birine sahip olan ancak dispne veya anormal göğüs görüntülemesi olmayan kişiler [31].

Orta şiddetli hastalık; alt solunum yolu hastalığının klinik semptomları veya radyolojik kanıtı olan ve oda havasında oksijen saturasyonu (SpO_2) \geq %94 olan kişiler [31].

Şiddetli hastalık; oda havasında $SpO_2 <$ %94, arteriyel parsiyel oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO_2/FiO_2) $<$ 300 mmHg, solunum sayısı dakikada 30'un üzerinde olan veya akciğerde %50'den fazla infiltrasyonu olan kişiler [31].

Kritik hastalık; solunum yetmezliği, septik şok ve/veya multiorgan disfonksiyonu olan kişiler [31]. Şiddetli hastalığı olan hastalar, semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkma eğiliminde olan ARDS gelişimi ile kritik hastalık geliştirebilirler [30].

Asemptomatik veya hafif hastalık vakaların yaklaşık %80-90'ını oluşturmaktadır. Kritik hastalık vakaların yaklaşık %5'inde gelişirken; mortalite oranı %2 ile %5 arasında değişmektedir [43].

Sağlık Bakanlığı; dispne ve solunum distressi olan, solunum sayısı \geq 30/dk, $PaO_2/FiO_2 <$ 300 olan, oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren, 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $SpO_2 <$ %90 veya $PaO_2 <$ 70 mmHg olan, hipotansiyon (sistolik kan basıncı $<$ 90 mmHg ve olağandan 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 ve immünsüpresyonu olan hastalar, troponin yüksekliği ve aritmi, laktat $>$ 2 mmol, kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozuklukları olan hastaların yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesini önermektedir [44].

İleri yaş, mortalitenin ana prediktörlerindedir [45]. Hastane içi mortalitenin 40 yaşından küçük hastalarda %5'ten az, 80-89 yaş arasında %60'tan fazla olduğu görülmektedir [42]. Veriler ayrıca erkek cinsiyetin bağımsız olarak hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, başta kronik obstruktif

akciğer hastalığı (KOAH) olmak üzere kronik akciğer hastalıkları, diyabetes mellitus, hipertansiyon, immüsupresyon, obezite ve orak hücre hastalığı gibi önceden var olan komorbiditeler; kötü klinik seyir ile entübasyon ve ölüm riskinde artışa yol açmaktadır [45].

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında sık görülen komplikasyonlar pnömoni; ARDS; akut karaciğer hasarı; troponin yüksekliği, akut kalp yetmezliği, aritmiler ve miyokardit gibi kardiyak durumlar; venöz ve arteriyel tromboemboli; akut böbrek hasarı; bilinç bozukluğu, akut serebrovasküler hastalık gibi nörolojik belirtiler ve şoktur [42].

2.3.6. Laboratuvar ve Görüntüleme

Tam kan sayımı normal olabilir, ancak en yaygın anormal laboratuvar bulguları; lenfopeni (%63), lökopeni (%9-25), lökositoz (%24-30) ve trombositopenidir (%36) [41]. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz, d-dimer, ferritin, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz genellikle yükselir [39–41]. Prokalsitonin genellikle normaldir ancak özellikle bakteriyel bir ko-enfeksiyon varlığında yüksek olabilir [41]. Troponin, mortalitenin güçlü bir prognostik göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca; hastanede yatan hastalarda genellikle d-dimer ve ferritin yüksekliği görülmüştür [43].

Göğüs radyografisi; hastanede yatan hastalarda progresyonu değerlendirmek veya ventilatör ilişkili pnömoni, plevral efüzyon ve pnömotoraks gibi komplikasyonları saptamak için önerilmektedir. Başlıca radyografik bulgu, daha çok periferik ve alt pulmoner alanlarda görülen bilateral dağılım gösteren opasitelerdir [46].

Bilgisayarlı tomografi (BT), COVID-19 pnömonisinin değerlendirilmesinde kullanılan ana görüntüleme yöntemidir. Hastanede yatan ve kliniği kötüleşen ve/veya komorbitesi olan semptomatik hastalarda; hastalığın yaygınlığını değerlendirmek, pulmoner emboli gibi komplikasyonları saptamak ve diğer ayırıcı tanılar için BT görüntüleme önerilmektedir [46]. COVID-19 için tipik BT

bulgusu; periferik, posterior ve yaygın veya alt akciğer bölgesi dağılımında konsolidasyonun eşlik ettiği veya etmediği buzlu cam opasiteleridir [18,43,46,47]. Buzlu cam opasiteleri sıklıkla yuvarlak morfolojide veya “crazy paving” paterne sahiptir [47].

Buzlu cam opasiteleri semptomların başlamasının ilk birkaç gününde daha sık görülür ve 9-13. günler arasında zirveye ulaştığı belirtilmektedir. Görüntüleme bulgularında düzelme genellikle semptomların yaklaşık 26. gününde gözlenmekte, ancak daha geç de olabilmektedir [46].

Ultrasonografi; göğüs radyografisi veya BT taramasına bir alternatiftir. COVID-19'da en yaygın ultrasonografi bulguları; düzensizlikleri olan plevral çizgi kalınlaşmaları, çeşitli paternlerde B çizgileri, küçük periferik konsolidasyonlar, plevral efüzyon yokluğu ve iyileşme sırasında A çizgileridir [48].

2.3.7. Tanı

COVID-19 tanısında, moleküler testler ve serolojik testler kullanılmaktadır [30,49]. Moleküler testler, spesifik olarak SARS-CoV-2 genomunu hedeflerken; seroloji testlerinin hedefinde SARS-CoV-2'ye yanıt olarak üretilen protein antijenleri ve antikoları vardır. Enfekte vakaların rutin teyidi ve SARS-CoV-2 tespiti için önerilen yöntem, nükleik asit amplifikasyon testlerinden biri olan RT-PCR yöntemidir [49]. SARS-CoV-2; boğaz sürüntüleri, nazofaringeal sürüntüler, posterior orofaringeal salgı, balgam ve bronşiyal sıvı gibi çeşitli solunum kaynaklarından tespit edilebilmektedir [26]. Tanı testi için nazofaringeal numuneler önerilmektedir [31]. Tek bir negatif test, özellikle maruziyeti fazla olan kişilerde, nazofaringeal sürüntü örneği kullanıldığında ve enfeksiyonun başlangıcında yapıldığı durumlarda, enfeksiyonu dışlamamaktadır. Bu durumda, testin tekrarlanması veya bronkoalveolar lavaj gibi daha derin bir solunum yolu örneği alınması tavsiye edilmektedir [43].

SARS-CoV-2 antijen testleri; PCR testine göre daha kısa sonuçlanma süresine sahipken, duyarlılığı düşüktür [30,31].

Serolojik testler veya antikor testleri; yakın zamanda veya önceden geçirilen enfeksiyonunu tespit edebilir. Semptom başlangıcından sonra SARS-CoV-2'ye karşı saptanabilir immünoglobulin (Ig) M ve/veya IgG antikorlarının gelişimi 21 günden uzun sürebileceğinden; akut enfeksiyonunun tanısı için tek temel test olarak önerilmemektedir [31].

2.3.8. Tedavi

COVID-19 yönetiminde; antiviral ilaçlar (Remdesivir vb.), anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorlar (Konvelesan plazma tedavisi, bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab vb.), anti-inflamatuar ilaçlar (deksametazon vb.), immünomodülatör ajanlar (baricitinib, tocilizumab vb.) gibi çeşitli terapötik seçenekler kullanılmaktadır [30]. Viral replikasyonun yoğun olduğu hastalığın ilk dönemlerinde antiviral ilaçlar ve antikor bazlı tedavilerin daha etkili olması muhtemeldir. Kortikosteroidler gibi inflamatuvar ilaçlar ve immünomodülatör tedaviler ise hiperinflamatuvar dönemde hastalıkla mücadeleye yardımcı olabilir [30,42]. Antikoagülan tedavi tromboembolik komplikasyonları önlemek için faydalı olabilmektedir [42].

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi; Sars-CoV-2'ye yönelik tedavi olarak Favipiravir'in 2x1600 mg başlangıç ve 2x600 mg idame olmak üzere hastalık şiddetine göre 5-10 gün süre ile kullanımını önermektedir [50].

Oksijen saturasyonunu %92-96 arasında tutmak için nazal kanül veya Venturi maskesi ile oksijen desteği önerilmektedir. Takipte hasta kliniğinde veya oksijen saturasyonunda kötüleşme gelişirse; Yüksek Akışlı Nazal Kanül, Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon, endotrakeal entübasyon ve İnvaziv Mekanik Ventilasyon veya Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu gibi tedaviler uygulanmaktadır [30].

2.3.9. Aşılama

Dünya çapındaki araştırmacıların olağanüstü çabaları ile eşi görülmemiş bir hızla SARS-CoV-2'ye karşı aşılar geliştirildi [30]. Bunun için, inaktif veya

canlı zayıflatılmış virüsler, viral vektörler ve protein bazlı, DNA bazlı ve mRNA bazlı yöntemler gibi çeşitli yollar kullanılmaktadır [51]. Aralık 2020'de, Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ve mRNA-1273 (Moderna) mRNA aşıları için acil kullanım izni verildi [31]. Ülkemizde 14 Ocak 2021'de inaktif aşı ile COVID-19'a karşı aşılama başlatıldı. COVID-19'un uzun dönem kontrolü için en etkili yöntemin aşılama olduğu görülmekte ve bu amaçla çeşitli aşı çalışmaları sürdürülmektedir [26].

2.4. Skorlama Sistemleri

Pnömoni; hastaneye yatışların, tedavi maliyetlerinin, iş gücü kaybı ve ölümlerin önemli bir kısmından sorumludur. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile pnömoninin şiddeti arasındaki ilişkiyi belirlemek; böylece hastaneye veya yoğun bakıma yatış ve mortaliteyi tahmin etmek için çeşitli skorlar araştırılmaktadır [52].

Yapılan çalışmalarda, hekimlerin klinik kararlarıyla toplum kaynaklı pnömoninin ciddiyetini olduğundan fazla veya az değerlendirebilecekleri, bu durumun evde tedavi edilebilecek hafif vakalar için uygunsuz hastaneye yatışa veya yüksek komplikasyon riski taşıyan hastalar için yetersiz müdahalelere yol açabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Skorlama sistemleri ile, hastaların düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine göre objektif olarak sınıflandırılmasını sağlayarak bu zorlukların üstesinden gelinebilmektedir [53].

SARS-CoV-2 yönetimine rehberlik edecek; ölüm riski en yüksek olan hastaların erken tanımlanmasına olanak sağlayacak bir risk sınıflandırma aracına acil ihtiyaç bulunmaktadır [54].

2.4.1. CURB-65

CURB skoru, İngiliz Toraks Cemiyeti tarafından toplum kökenli pnömonide 30 günlük mortalite riskine yönelik geliştirilmiş olup 2003 yılında '≥65 yaş' parametresinin eklenmesiyle CURB-65 olarak kullanılmaktadır [53]. CURB-65; konfüzyon, üre >7 mmol/L, solunum sayısı ≥30/dakika, sistolik kan

basıncı (SKB) <90 mmHg veya diyastolik kan basıncı (DKB) ≤60 mmHg ve yaş ≥65 olmak üzere her biri 1 puan olarak hesaplanan 5 parametreden oluşmaktadır [55].

Kılavuzlar; 0-1 puan alan hastaların düşük riskli olarak ayaktan tedavi edilebileceğini, skoru 2 puan olan hastaların hastaneye yatış gerektirebileceğini ve skor ≥3 puan olanların ise yüksek riskli olarak hastaneye yatışını önermektedir [53]. 30 günlük mortalite riski; CURB-65 skoru 0-1 puan olan hastalarda %1,5 iken; 2 puanda %9,2; 3 puan ve üzerinde ise %22 olarak hesaplanmaktadır [55].

2.4.2. Pnömoni Severity İndeks (PSI) / Port Skoru

Bin dokuz yüz doksan yedi yılında tanımlanan PSI, toplum kökenli pnömoni hastalarını 30 günlük mortalite riskine göre beş kategoriye (I-V) ayırmaktadır [53]. 50 yaş altında, ek komorbid hastalığı ve fizik muayene bulgusu olmayan hastalar risk grubu I'i oluşturmaktadır. Tablo 2.1 ile gösterilen 20 parametre ile hesaplanan PSI değeri ≤70 ise grup II, 71-90 ise grup III, 91-130 ise grup IV, >130 ise grup V olarak kabul edilir [56]. Grup I-II hastalar için ayaktan tedavi; grup III hastalar için ayaktan tedavi veya kısa süreli hastane yatışı; grup IV-V hastalar için ise yüksek risk nedeniyle hastaneye yatış önerilmektedir [53].

2.4.3. National Early Warning Score (NEWS) 2

İki bin on iki yılında, Londra Kraliyet Hekimler Koleji (the Royal College of Physicians of London, RCPL) tarafından NEWS yayınlanmıştır. NEWS'de, SpO₂ %95 veya daha düşük değerler için artan puanlar almaktadır. Ancak, hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastaların yönetimine yönelik kılavuz, hedef SpO₂ değerlerinin daha düşük olmasını (%88-92) önermektedir. Bu nedenle, NEWS SpO₂ sisteminin hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalar için uygun olmadığı görülmüştür.

Tablo 2.1. Pnömoni Severity İndeks (PSI) [56]

Özellikler	Puan
Yaş	
Kadın	Yaş (yıl) - 10
Erkek	Yaş (yıl)
Bakım evinde kalmak	10
Neoplastik hastalık	30
Karaciğer hastalığı	20
Konjestif kalp yetmezliği	10
Serebrovasküler hastalık	10
Renal hastalık	10
Mental durum bozukluğu	20
Solunum sayısı ≥ 30 /dakika	20
Sistolik kan basıncı < 90 mmHg	20
Ateş < 35 °C veya ≥ 40 °C	15
Nabız ≥ 125 /dakika	10
Arteriyal pH $< 7,35$	30
Kan üre azotu (BUN) ≥ 30 mg/dl	20
Sodyum < 130 mmol/L	20
Glikoz ≥ 250 mg/dl	10
Hemotokrit $< \%30$	10
Parsiyel arteriyal oksijen basıncı < 60 mmHg	10
Plevral efüzyon	10

Aralık 2017'de RCPL tarafından, hiperkapnik solunum yetmezliği ile ilgili endişeler göz önüne alınarak NEWS2 yayınlanmıştır. Bu güncelleme ile NEWS2, hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalar için yeni bir SpO₂ puanlama ölçeği içermektedir [57] (Tablo 2.2). Oksijen saturasyonlarının ayarlanmasını gerektiren hiperkapnik solunum yetmezliği (genellikle KOAH)

olan hastalarda NEWS2 hesaplanırken, SpO₂ Skala 2 bölümünün kullanılması; diğer tüm hastalarda ise SpO₂ Skala 1'in kullanılması önerilmektedir [58].

NEWS2, hastanede yatan hastalardan durumu kötüleşen ve daha yüksek bir bakım düzeyi (yoğun bakım gibi) gerektirenleri belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır [59]. NEWS2, rutin olarak ölçülen fizyolojik parametrelerle hesaplanmakta ve 0-4 puan düşük klinik risk kabul edilirken, 5-6 orta risk, ≥ 7 yüksek risk sınıfına girmektedir [58,59].

Tablo 2.2. National Early Warning Score (NEWS) 2 [58]

Fizyolojik Parametreler	Skor						
	3	2	1	0	1	2	3
SS (/dk)	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
SpO ₂ skala 1 (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
SpO ₂ skala 2 (%)	≤ 83	84-85	86-87	88-92 ≥ 93 oda havası	93-94 oksijenli	95-96 oksijenli	≥ 97 oksijenli
Oksijen/hava		Oksijen		Hava			
SKB (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Nabız(atım/dk)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Bilinç				Alert			CVPU
Ateş (°C)	$\leq 35,0$		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	$\geq 39,1$	

SS: Solunum sayısı, SpO₂: Oksijen saturasyonu, SKB: Sistolik kan basıncı, CVPU: Yeni başlayan konfüzyon, sese tepki, ağrıya tepki veya cevap yok

2.4.4. 4C Mortalite Skoru

4C Mortalite Skoru, COVID-19 hastalarında hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için geliştirilmiştir. Mortalite prediktörü olarak 8 parametre; cinsiyet, komorbidite sayısı (Charlson komorbidite indeksine göre), solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu, Glasgow Koma Skalası (GKS), üre ve CRP değerleri kullanılmıştır [54] (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. 4C Mortalite Skoru [54]

Parametre	Skor	Parametre	Skor
Yaş (yıl)		Oda havası SpO ₂ (%)	
<50	-	≥92	-
50-59	+2	<92	+2
60-69	+4		
70-79	+6		
≥80	+7		
Cinsiyet		GKS	
Kadın	-	15	-
Erkek	+1	<15	+2
Komorbidite sayısı		Üre (mmol/L)	
0	-	<7	-
1	+1	7-14	+1
≥2	+2	>14	+3
Solunum sayısı (/dk)		CRP (mg/L)	
<20	-	<50	-
20-29	+1	50-99	+1
≥30	+2	≥100	+2

Skorlama 0-21 puan üzerinden yapılarak; 0-3 puan düşük, 4-8 puan orta, 9-14 puan yüksek, 15 ve üzeri puan ise çok yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Düşük risk grubu (mortalite %1) için evde tedavi; orta risk grubu için ise hastanede tedavi önerilmektedir. Skoru 9 ve üzeri olan hastalarda ölüm riski yüksek (yaklaşık %40) olduğundan, agresif tedavi ve erken kritik bakım göz önünde bulundurulmalıdır [54].

2.4.5. Chest CT Skor

Bilgisayarlı tomografinin COVID-19'da hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir [60]. Pan ve arkadaşları tarafından önerilen semi-kantitatif bir skorlama sistemi olan Chest CT Skor COVID-19'a bağlı akciğer tutulumunu değerlendirmeyi hedeflemektedir. Skorlama 5 akciğer lobunun her biri için 0'dan 5'e kadar puanlanarak: 0, tutulum yok; 1, <%5 tutulum; 2, %5-25 tutulum; 3, %26-49 tutulum; 4, %50-75 tutulum; 5, >%75 tutulum olarak yapılmaktadır. 0 puan minimum tutulumu, 25 puan ise maksimum tutulumu göstermektedir [61].

Francone ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; CT skorunun 18 ve üzerinde olmasının, artan mortalite riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur [62]. Lieveld ve arkadaşları tarafından acil servise başvuran COVID-19 hastaları ile yapılan bir çalışma ise; CT Skorunun hastane ve yoğun bakım ünitesine yatış ve 30 günlük mortalite ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir [63].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız; Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.05.2021 tarih ve 2020-05 numaralı kararı ile geriye dönük olarak, retrospektif gerçekleştirildi.

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Servis'e 01.01.2021-31.03.2021 tarihleri arasında başvuran 6.404 hasta, hastane bilgi işletim sistemi veri tabanı aracılığıyla tarandı. Çalışmaya; 18 yaş ve üzeri, COVID-19 (SARSCOV2) RT-PCR test sonucu pozitif olup radyolojik olarak BT'de pnömoni bulgusu olan hastalar dahil edildi. Dışlama kriterleri; 18 yaş altı olmak, RT-PCR test sonucu bulunmamak veya negatif olmak, BT görüntüleme yapılmaması ya da BT'de pnömoni bulgusu olmaması, gebelik, travma ve hastane işletim sisteminde sonuçlara net olarak ulaşılamamak olarak belirlendi. Ayrıca acil servise entübe veya kardiyak arrest olarak kabul edilen hastalar ve tekrarlayan başvurular da çalışmaya alınmadı. Kriterleri karşılayan 223 hastadan 3'ünün BT görüntülerine ulaşılamadığından çalışmaya 220 kişi dahil edildi.

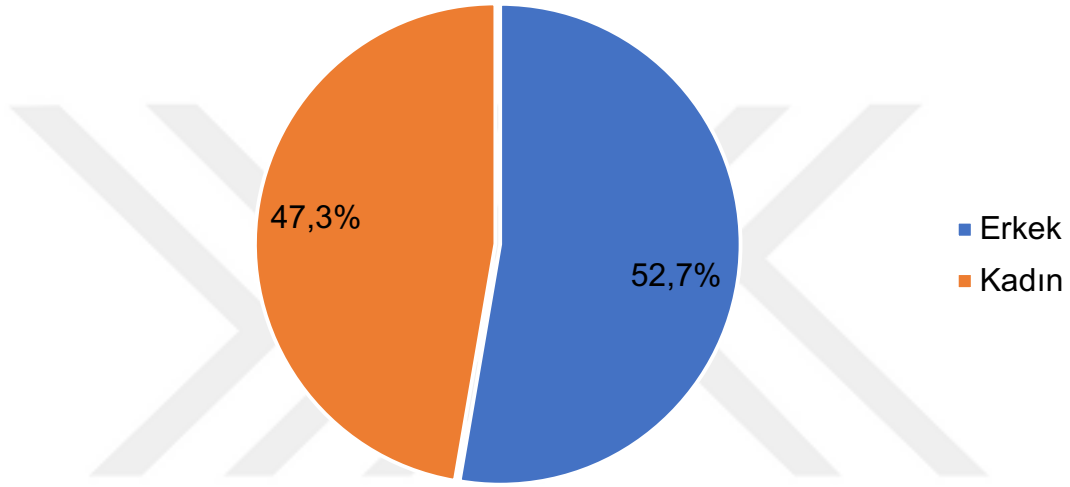
Hastalar daha önce tanımlanan beş skorlama sistemi olan; CURB-65, PSI, NEWS2, 4C Mortalite Skoru ve Chest CT Skor ile değerlendirildi. Bu skorlama sistemlerinin parametreleri olan yaş, cinsiyet, GKS, bilinç değerlendirilmesi, oksijen desteği durumu, vital bulgular (ateş, nabız, SKB, DKB, solunum sayısı, SpO₂), biyokimyasal parametler (hemotokrit, BUN, üre, glikoz, sodyum, CRP), kan gazı tetkiki, BT bulguları çalışmada kullanıldı. Ek olarak hastaların altta yatan hastalıkları, hemogram, troponin T (high sensitif), d-dimer, ferritin değerleri kayıt altına alındı. Hastaların acil servis sonlanımları (taburculuk, servis yatışı, yoğun bakım yatışı), hastane sonlanımları (taburculuk veya vefat) ve ölüm bildirim sistemi üzerinden sorgulanan mortalite durumları çalışma formuna isimsiz olarak kaydedildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılıma uyan sayısal değişkenler, ortalama ve standart sapma; normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) kullanılarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin ikili grup karşılaştırılmasında Student t testi; normal dağılıma uymayanlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin ikili grup karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Bağımsız klinik parametrelerin yoğun bakıma yatış ve mortaliteyi öngörmedeki odds oranları Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon modeli kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli Lojistik Regresyon analizinde $p < 0,25$ olan parametreler, Çok Değişkenli Lojistik Regresyon modeline dahil edildi. Çalışmadaki skorum sistemlerinin yoğun bakıma yatış ve mortaliteyi öngörmedeki etkinlikleri ROC Curve ile analiz edildi. Verilerin analizinde SPSS Paket Program 23.0 sürümü kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 220 hastanın 116'sı (%52,7) erkek, 104'ü (%47,3) kadındı (Şekil 4.1). Hastaların yaş ortalaması $57,85 \pm 16,63$ yıl olarak saptandı.



Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı.

Çalışma grubundaki hastalarda kronik hastalık olarak en sık hipertansiyon (%39,1), diyabetes mellitus (%24,1) ve pulmoner hastalık (%15,5) tespit edildi. Diğer kronik hastalıklar ve dağılımları Tablo 4.1 ile sunuldu.

Tablo 4.1. Hastaların kronik hastalıklarının dağılımı.

Kronik hastalıklar	n (%)
Hipertansiyon	86 (39,1)
Diyabetes mellitus	53 (24,1)
Kardiyovasküler hastalık	29 (13,2)
Pulmoner hastalık	34 (15,5)
Kronik böbrek hastalığı	9 (4,1)
Nörolojik hastalık	8 (3,6)
Kanser	2 (0,9)
Diğer	19 (8,6)

Hastaların acil servis başvurusundaki vital bulguların ortanca değerleri sistolik kan basıncı için 122,0 (IQR: 113,0-136,0) mmHg, diyastolik kan basıncı için 75,0 (IQR: 70,0-83,0) mmHg, nabız için 83,0 (IQR: 75,0-97,0) atım/dakika, dakika solunum sayısı için 18,0 (IQR: 16,0-21,0), SpO₂ için %95,0 (IQR: 85,0-98,0), ateş için 36,5 (IQR: 36,4-36,6) °C idi. GKS ortanca değeri 15,0 (IQR: 15,0-15,0)'ti (Tablo 4.2). Seksen iki (%37,3) hastada oksijen desteği ihtiyacı olduğu görüldü.

Tablo 4.2. Hastaların başvuru vital bulguları.

Vital bulgular	Ortanca (IQR)
Sistolik kan basıncı	122,0 (113,0-136,0)
Diyastolik kan basıncı	75,0 (70,0-83,0)
Nabız	83,0 (75,0-97,0)
Solunum sayısı	18,0 (16,0-21,0)
SpO ₂	95,0 (85,0-98,0)
Ateş	36,5 (36,4-36,6)
Glasgow Koma Skalası (GKS)	15,0 (15,0-15,0)

Hastaların hemogram analizinde lökosit ortanca değeri $6,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IQR: 5,1-8,6), hemoglobin için 13,30 g/dL (IQR: 11,92-14,38), hematokrit için %39,0 (IQR: 36,0-42,0), trombosit için $206,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IQR: 155,25-255,0), nötrofil için $4,70 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IQR: 3,24-7,02), lenfosit için $1,20 \times 10^3/\mu\text{L}$ (IQR: 0,87-1,67) olarak bulundu. Biyokimyasal parametrelerde ise troponin T ortancası 9,0 ng/L (IQR: 5,55-17,0), ferritin ortancası 270,0 ng/mL (IQR: 121,0-567,0) ve d-dimer ortancası 341,0 ng/mL (IQR: 190,0-603,0) idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar sonuçları.

Laboratuvar parametreleri	Ortanca (IQR)
Lökosit	6,5 (5,1-8,6)
Hemoglobin	13,30 (11,92-14,38)
Hematokrit	39,0 (36,0-42,0)
Trombosit	206,0 (155,25-255,0)
Nötrofil	4,70 (3,24-7,02)
Lenfosit	1,20 (0,87-1,67)
Troponin T	9,0 (5,55-17,0)
Ferritin	270,0 (121,0-567,0)
D-dimer	341,0 (190,0-603,0)

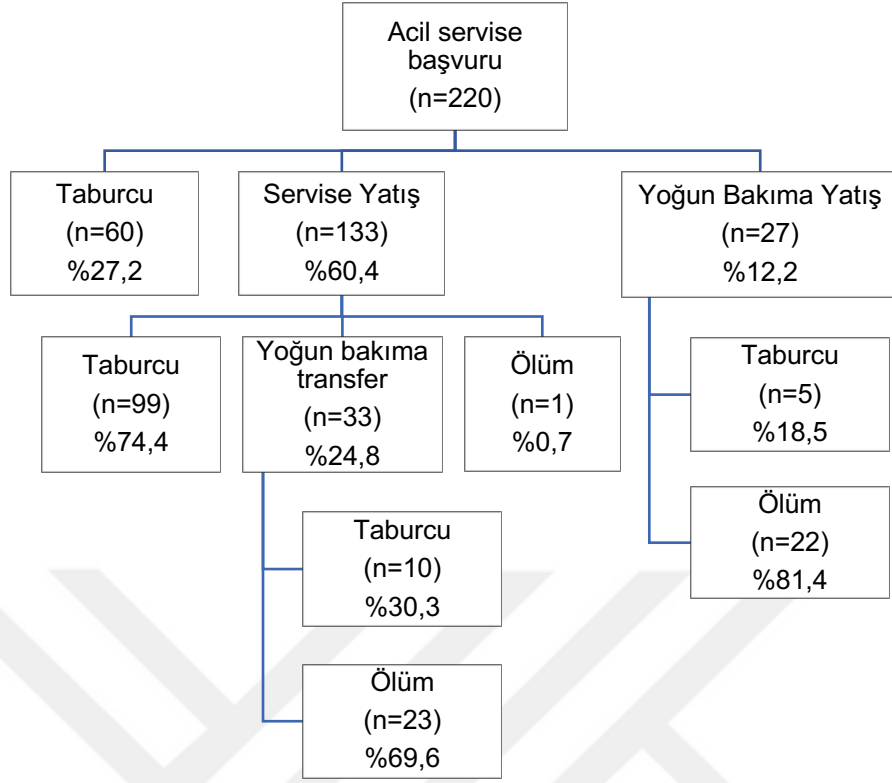
Çalışma grubunun skorum sistemleri ile değerlendirilmesinde ortanca değerler CURB-65'in 1,0 (IQR: 0,0-2,0), PSI'nin 60,0 (IQR: 43,25-83,75), NEWS2'nin 2,0 (IQR: 0,0-4,0), 4C Mortalite Skoru'nun 6,0 (IQR: 3,0-10,0), Chest CT Skor'un ise 9,0 (IQR: 5,0-15,0) olarak bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Skorlama sistemlerinin sonuçları.

Skorlama sistemi	Ortanca (IQR)
CURB-65	1,0 (0,0-2,0)
PSI	60,0 (43,25-83,75)
NEWS2	2,0 (0,0-4,0)
4C Mortalite Skoru	6,0 (3,0-10,0)
Chest CT Skoru	9,0 (5,0-15,0)

Şekil 4.2'de hastaların acil servis ve hastane sonlanımları görülmektedir. Acil servise başvuran 220 hastanın 60'ı (%27,2) taburcu edilerek izolasyona alınmış; 133'ü (%60,4) servise ve 27'si (%12,2) yoğun bakıma yatırılmıştır. Acil Servisten yoğun bakım ünitesine yatırılan 27 hastanın 5'i (%18,5) taburcu olurken 22'si (%81,4) vefat etmiştir.

Servis yatışı yapılan 133 hastanın 99'u (%74,4) taburcu olmuş, 1 hasta (%0,7) serviste vefat etmiştir. Otuz üç hasta (%24,8) servis takibinde yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi üzerine yoğun bakım ünitesine nakledilmiştir. Yoğun bakım transferi gerçekleştirilen bu hastaların 10'u (%30,3) taburcu olurken, 23 hasta (%69,6) vefat etmiştir. Toplamda 60 hastanın (%27,2) yoğun bakım ihtiyacı ve yatışı gerçekleşmiştir. İki yüz yirmi hastanın hastane sonlanımları değerlendirildiğinde 46 hastanın vefat ettiği görüldü ve mortalite oranı %20,9 olarak bulundu.



Şekil 4.2. Hastaların acil servis ve hastane sonlanımları.

Hastaların yoğun bakım yatış durumlarına göre karşılaştırılması Tablo 4.5 ile sunulmuştur. Yaş ortalaması, yoğun bakıma yatan hastalarda yatmayan hastalara göre daha yüksek bulundu (sırayla $68,97 \pm 13,61$ - $53,68 \pm 15,75$; $p < 0,001$). Yoğun bakıma yatan hastaların %65'i erkekti ve bu oran kadınlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p = 0,026$). Hastalar kronik hastalıklar açısından incelendiğinde yoğun bakıma yatan hastalarda hipertansiyon ($p < 0,001$), kardiyovasküler hastalık ($p = 0,002$), pulmoner hastalık ($p = 0,016$), nörolojik hastalık ($p = 0,023$) ve kanser ($p = 0,020$) oranları anlamlı olarak yüksekti. Oksijen desteğine ihtiyaç oranı %86,7 ile yoğun bakıma yatan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). Ayrıca; yoğun bakıma yatanlarda solunum sayısı yüksekliği ve SpO_2 düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırayla $p = 0,001$ ve $p < 0,001$). Yoğun bakıma yatan hastalar daha düşük GKS değerlerine sahipti ($p < 0,001$).

Tablo 4.5. Hastaların yoğun bakım yatış durumlarına göre değerlendirilmesi.

	YB Yatmayan (n=160)	YB Yatan (n=60)	p
Demografik veriler			
Yaş, ort±ss	53,68±15,75	68,97±13,61	<0,001
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	83 (51,9)	21 (35,0)	0,026
Erkek	77 (48,1)	39 (65,0)	
Kronik hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	49 (30,6)	37 (61,7)	<0,001
Diyabetes mellitus	36 (22,5)	17 (28,3)	0,368
Kardiyovasküler hastalık	14 (8,8)	15 (25,0)	0,002
Pulmoner hastalık	19 (11,9)	15 (25,0)	0,016
Kronik böbrek hastalığı	4 (2,5)	5 (8,3)	0,052
Nörolojik hastalık	3 (1,9)	5 (8,3)	0,023
Kanser	0 (0,0)	2 (3,3)	0,020
Diğer	12 (7,5)	7 (11,7)	0,327
Vital parametreler, ortanca (IQR)			
Sistolik kan basıncı	126,50(118,25-136,00)	112,00 (104,50-138,00)	0,344
Diastolik kan basıncı	75,00 (67,75-82,75)	72,50 (65,00-80,75)	0,237
Nabız	83,00 (76,25-100,00)	82,50 (68,50-100,50)	0,553
Solunum sayısı	18,00 (16,00-20,75)	22,00 (18,00-32,00)	0,001
Oksijen ihtiyacı, n (%)	30 (18,8)	52 (86,7)	<0,001
SpO ₂	95,00 (89,00-98,00)	82,00 (70,00-91,50)	<0,001
Ateş	36,50 (36,40-36,60)	36,50 (36,38-36,55)	0,167
GKS	15,00 (15,00-15,00)	15,00 (14,00-15,00)	<0,001
Laboratuvar, ortanca (IQR)			
Lökosit	7,44 (5,12-9,57)	8,65 (6,65-11,63)	<0,001
Hemoglobin	13,05 (12,03-14,10)	12,00 (11,20-14,50)	0,046
Hematokrit	38,00 (35,25-40,75)	37,00 (33,00-41,75)	0,082
Trombosit	196,50 (150,75-283,50)	208,50 (171,00-271,25)	0,927
Nötrofil	5,83 (4,58-7,44)	7,71 (5,51-10,28)	<0,001
Lenfosit	1,02 (0,89-1,36)	0,63 (0,53-1,12)	<0,001
Troponin	9,00 (6,25-13,75)	23,00 (11,75-66,75)	<0,001
Ferritin	342,50 (202,00-679,50)	580,50 (220,75-1326,00)	<0,001
D-dimer	390,00 (214,75-535,50)	552,00 (384,00-3629,00)	<0,001
Skorlama sistemi, ortanca (IQR)			
NEWS2	2,00 (1,00-3,75)	7,50 (4,75-10,25)	<0,001
CURB-65	0,00 (0,00-1,00)	2,00 (1,00-3,00)	<0,001
PSI	59,00 (41,75-76,75)	110,50 (83,25-138,75)	<0,001
4C Mortalite Skoru	5,50 (2,25-9,00)	13,00 (8,25-15,50)	<0,001
Chest CT Skor	11,00 (7,25-16,00)	20,00 (15,00-21,50)	<0,001

YB: yoğun bakım, ort±ss: ortalama±standart sapma, SpO₂: oksijen saturasyonu, GKS: Glasgow Koma Skalası

Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde yoğun bakıma yatan hastalarda lökosit ($p<0,001$), nötrofil ($p<0,001$), troponin ($p<0,001$), ferritin ($p<0,001$), d-dimer ($p<0,001$) yüksekliği ile hemoglobin ($p=0,046$) ve lenfosit ($p<0,001$) düşüklüğü yoğun bakıma yatmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Çalışmamızda kullanılan beş skrolama sisteminde de yoğun bakıma yatan hastaların aldıkları puanlar, yoğun bakıma yatmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu (hepsi için $p<0,001$).

Tablo 4.6'da hastaların mortalite durumlarına göre değerlendirilme verileri yer almaktadır. Buna göre; vefat eden 46 hastanın yaş ortalaması $71,7\pm 12,7$ ile yaşıyan hastalardaki $54,2\pm 15,6$ değerine göre daha yüksek olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi ($p<0,001$). Vefat eden hastalarda hipertansiyon ($p<0,001$), kardiyovasküler hastalık ($p<0,001$), pulmoner hastalık ($p<0,001$), kronik böbrek hastalığı ($p=0,009$), nörolojik hastalık ($p=0,039$) ve kanser ($p=0,006$) oranları daha yüksek bulundu. Başvurudaki vital parametreler açısından yaşıyan ve yaşamayan hastalar karşılaştırıldığında; vefat edenlerde solunum sayısı yüksekliği ($p=0,001$) ve SpO_2 düşüklüğü ($p<0,001$) anlamlı saptandı. Vefat eden hastalarda oksijen desteğine ihtiyaç oranı daha fazlaydı ($p<0,001$) ve GKS anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$).

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde; lökosit, nötrofil, troponin, ferritin ve d-dimer seviyeleri vefat eden hastalarda hayatta olanlara göre yüksek bulunurken ($p<0,001$); hemoglobin ($p=0,021$), hemotokrit ($p=0,032$) ve lenfosit ($p<0,001$) vefat eden hastalarda daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Beş skrolama sisteminde de vefat eden hastaların aldıkları puanlar anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.6. Hastaların mortalite durumlarına göre değerlendirilmesi.

	Mortalite Yok (n=174)	Mortalite Var (n=46)	p
Demografik veriler			
Yaş, ort±ss	54,2±15,6	71,7±12,7	<0,001
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	87 (50,0)	17 (37,0)	0,079
Erkek	87 (50,0)	29 (63,0)	
Kronik hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	54 (31,0)	32 (69,6)	<0,001
Diyabetes mellitus	39 (22,4)	14 (30,4)	0,258
Kardiyovasküler hastalık	14 (8,0)	15 (32,6)	<0,001
Pulmoner hastalıklar	19 (10,9)	15 (32,6)	<0,001
Kronik böbrek hastalığı	4 (2,3)	5 (10,9)	0,009
Nörolojik hastalıklar	4 (2,3)	4 (8,7)	0,039
Kanser	0 (0,0)	2 (4,3)	0,006
Diğer	13 (7,5)	6 (13,0)	0,231
Vital parametreler, ortanca (IQR)			
Sistolik kan basıncı	124,00 (116,50-136,00)	110,00 (101,50-138,00)	0,709
Diastolik kan basıncı	74,00 (67,00-82,50)	73,00 (63,00-81,50)	0,542
Nabız	84,00 (76,50-101,00)	76,00 (66,00-95,00)	0,202
Solunum sayısı	18,00 (16,00-21,00)	22,00 (18,50-31,50)	0,001
Oksijen ihtiyacı, n (%)	43 (24,7)	39 (84,8)	<0,001
SpO ₂	94,00 (87,00-97,00)	80,00 (68,00-89,00)	<0,001
Ateş	36,50 (36,40-36,60)	36,50 (36,25-36,60)	0,516
GKS	15,00 (15,00-15,00)	15,00 (14,00-15,00)	<0,001
Laboratuvar, ortanca (IQR)			
Lökosit	7,50 (5,14-11,70)	8,80 (6,93-14,70)	<0,001
Hemoglobin	13,20 (12,05-14,20)	11,90 (11,10-13,70)	0,021
Hematokrit	38,00 (35,00-41,50)	37,00 (33,00-39,50)	0,032
Trombosit	191,00 (150,50-273,00)	214,00 (176,00-273,00)	0,483
Nötrofil	5,90 (4,52-7,55)	7,90 (5,85-10,45)	<0,001
Lenfosit	1,02 (0,87-1,36)	0,60 (0,53-1,16)	<0,001
Troponin	9,00 (7,00-14,00)	41,00 (19,00-90,00)	<0,001
Ferritin	359,00 (207,00-710,50)	526,00 (192,00-1441,50)	<0,001
D-dimer	390,00 (205,00-545,00)	563,00 (460,00-3666,00)	<0,001
Skorlama sistemi, ortanca (IQR)			
NEWS2	3,00 (1,00-4,50)	8,00 (5,00-11,00)	<0,001
CURB-65	0,00 (0,00-1,00)	2,00 (2,00-3,00)	<0,001
PSI	61,00 (43,50-81,50)	118,00 (85,00-152,00)	<0,001
4C Mortalite Skoru	6,00 (3,00-9,50)	13,00 (10,00-17,00)	<0,001
Chest CT Skoru	12,00 (8,50-16,50)	20,00 (15,00-23,50)	<0,001

ort±ss: ortalama±standart sapma, SpO₂: oksijen saturasyonu, GKS: Glasgow Koma Skalası

Tablo 4.7’de sunulan yoğun bakıma yatışı öngörmede yapılan Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizinde kadın cinsiyet referans alındığında erkeklerde 2 kat daha fazla yoğun bakım yatış riski olduğu tespit edildi (p=0,027). Yaşta her 1 yıllık artışın yoğun bakıma yatış riskini 1,069 kat arttığı görüldü (p<0,001).

Tablo 4.7. Yoğun bakıma yatışı öngörmede demografik ve klinik parametrelerin regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Yaş	1,069	1,044-1,094	<0,001			
Cinsiyet						
Kadın referans						
Erkek	2,002	1,083-3,701	0,027			
Kronik hastalıklar						
Hipertansiyon	3,644	1,961-6,771	<0,001			
Kardiyovasküler hast.	3,476	1,560-7,747	0,002			
Pulmoner hastalık	2,474	1,162-5,266	0,019			
Nörolojik hastalık	4,758	1,101-20,567	0,037			
Vital parametreler						
Oksijen ihtiyacı	28,167	12,116-65,479	<0,001			
SpO ₂	0,806	0,757-0,857	<0,001			
GKS	0,131	0,037-0,462	0,002			
Laboratuvar						
Lökosit	1,248	1,137-1,370	<0,001			
Hemoglobin	0,882	0,754-1,032	0,116			
Nötrofil	1,333	1,200-1,480	<0,001			
Lenfosit	0,172	0,086-0,347	<0,001			
Troponin	1,030	1,014-1,047	<0,001			
Ferritin	1,001	1,001-1,002	<0,001			
D-dimer	1,000	1,000-1,000	0,104			
Skorlama sistemleri						
NEWS2	1,992	1,661-2,338	<0,001	1,469	1,056-2,044	0,022
CURB-65	4,661	3,048-7,129	<0,001			
PSI	1,058	1,041-1,075	<0,001	1,033	1,001-1,065	0,041
4C Mortalite Skoru	1,465	1,320-1,626	<0,001			
Chest CT Skor	1,275	1,196-1,360	<0,001	1,155	1,034-1,290	0,011

OR: odds ratio, GA: güven aralığı, SpO₂: oksijen saturasyonu, GKS: Glasgow Koma Skalası

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, pulmoner hastalık ve nörolojik hastalığa sahip hastaların daha yüksek yoğun bakım yatış riski olduğu bulundu. Oksijen desteğine ihtiyaç duyma yoğun bakıma yatışı riskini 28 kat arttırırken ($p<0,001$); SpO₂'de her 1 birimlik düşüş ile risk %20 ($p<0,001$), GKS'deki her 1 birimlik düşüş ile ise %86 artmaktadır ($p=0,002$). Laboratuvar parametrelerinden lökosit, nötrofil, troponin, ferritin yüksekliği ile lenfosit düşüklüğü yoğun bakıma yatış riskini arttırmaktadır (hepsi için $p<0,001$). Çalışmadaki tüm skrolama sistemlerinde her 1 puanlık artış ile yoğun bakım yatış riskinde artış görüldü (hepsi için $p<0,001$). Yapılan Çok Değişkenli Regresyon Analizinde NEWS2 ($p=0,022$), PSI ($p=0,041$) ve Chest CT Skor ($p=0,011$); her 1 birimlik artış ile yoğun bakıma yatış riskinin arttığı faktörler olarak tespit edildi.

Mortaliteyi öngörmek için yapılan Tek Değişkenli Regresyon Analizi ile elde edilen verilere göre; hastaların yaşında her 1 birimlik artışın mortalitedeki riski %8,4 arttırdığı saptandı ($p<0,001$). Hipertansiyona sahip olma 5 kat yüksek mortalite riski ile ilişkili iken ($p<0,001$) bu oran kardiyovasküler hastalıkta 5,5 kat ($p<0,001$), pulmoner hastalıkta ise yaklaşık 4 kattı ($p=0,001$). Hastalarda oksijen desteğine ihtiyacın bulunması mortalite riskinde 16,973 kat artışa neden olmaktadır ($p<0,001$). Her 1 birimlik düşüş ile mortalite; SpO₂'de %15 ($p<0,001$), GKS'de %81,8 ($p=0,001$) artmaktadır. Laboratuvar parametrelerinden lökosit, nötrofil, troponin ve ferritin artışı (hepsi için $p<0,001$) ile hemoglobin ($p=0,024$), hemotokrit ($p=0,030$) ve lenfosit düşüşü ($p<0,001$) mortalite riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. NEWS2 puanında her 1 birimlik artışta 1,71 kat mortalite riski artmaktadır ($p<0,001$). Diğer skrolama sistemlerinin puanlarında da yükselme ile mortalite riskinde artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) ve odds oranları Tablo 4.8 ile sunuldu. Çok Değişkenli Regresyon Analizinde pulmoner hastalığın olması ($p=0,021$), troponin yüksekliği ($p=0,017$) ve NEWS2 ($p=0,015$) artışı mortalite riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

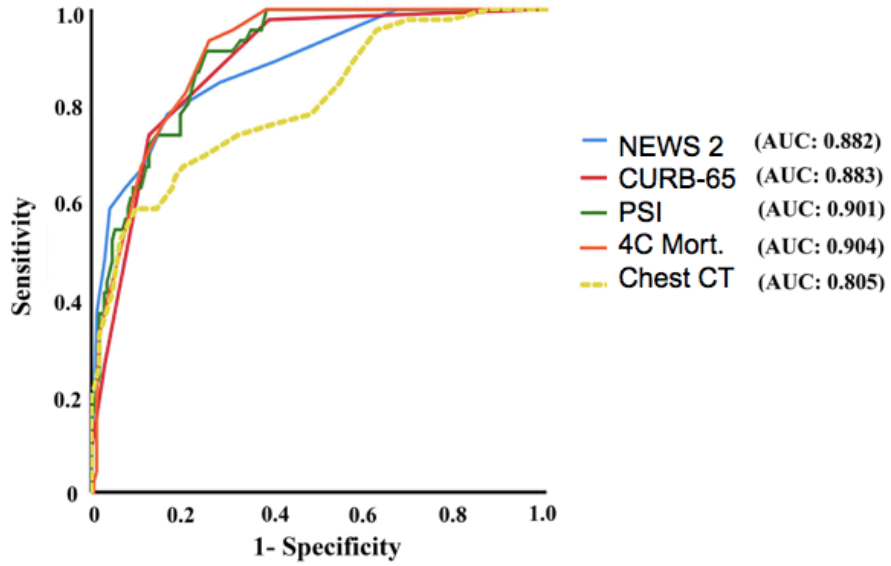
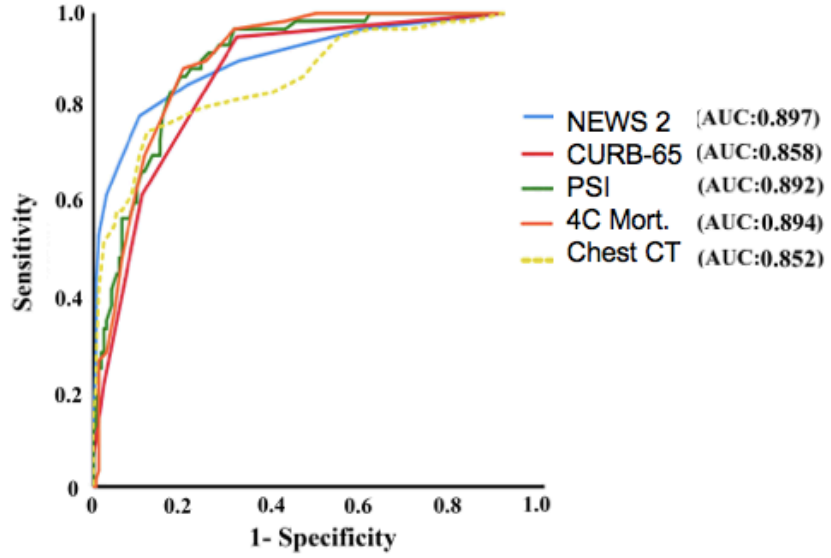
Tablo 4.8. Mortaliteyi öngörmeye demografik ve klinik parametrelerin regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
Yaş	1,084	1,054-1,114	<0,001			
Kronik hastalıklar						
Hipertansiyon	5,079	2,509-10,284	<0,001			
Kardiyovasküler hastalık	5,530	2,427-12,602	<0,001			
Pulmoner hastalık	3,947	1,811-8,603	0,001	5,295	1,279-21,920	0,021
Vital Parametreler						
Oksijen ihtiyacı	16,973	7,074-40,724	<0,001			
SpO2	0,854	0,813-0,897	<0,001			
GKS	0,182	0,065-0,511	0,001			
Laboratuvar						
Lökosit	1,208	1,102-1,323	<0,001			
Hemoglobin	0,822	0,694-0,971	0,024			
Hematokrit	0,934	0,877-0,994	0,030			
Nötrofil	1,262	1,145-1,391	<0,001			
Lenfosit	0,196	0,093-0,413	<0,001			
Troponin	1,055	1,032-1,079	<0,001	1,030	1,005-1,055	0,017
Ferritin	1,001	1,001-1,002	<0,001			
D-dimer	1,000	1,000-1,000	0,086			
Skorlama Sistemi						
NEWS2	1,711	1,478-1,982	<0,001	1,713	1,108-2,646	0,015
CURB-65	5,357	3,312-8,665	<0,001			
PSI	1,057	1,039-1,074	<0,001			
4C Mortalite Skoru	1,489	1,327-1,671	<0,001			
Chest CT Skor	1,207	1,138-1,279	<0,001			

OR: odds ratio, GA: güven aralığı, SpO₂: oksijen saturasyonu, GKS: Glasgow Koma Skalası

Yoğun bakıma yatışı öngörmeye skorlama sistemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yapılan ROC Curve analizinde Eğri Altındaki Alan (EAA) NEWS2 için 0,897 (GA: 0,844-0,949), 4C Mortalite Skoru için 0,894 (GA: 0,852-0,935), PSI için 0,892 (GA: 0,849-0,935) bulundu. NEWS2 için cut-off değeri ≥ 6 iken duyarlılık %61,67, özgüllük %96,88, Pozitif Prediktif Değer (PPD) %88,10, Negatif Prediktif Değer (NPD) %87,08 olarak tespit edildi. Diğer skorlama sistemlerinin EAA, cut-off, duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk verileri Şekil 4.3 ve Tablo 4.9 ile gösterilmiştir. Çalışmamızda değerlendirilen beş

skorlama sisteminde de EAA'lar $p < 0,05$ ile yoğun bakıma yatışı öngörmede istatistiksel olarak anlamlıdır.



Şekil 4.3. Skorlama Sistemlerinin yoğun bakım yatışı için (üstte) ve mortalite için (altta) ROC eğrileri.

Tablo 4.9. Skorlama sistemlerinin yoğun bakıma yatışı ön görmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi.

	EAA	Cut	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	Doğruluk
	(%95 GA)	-off	% (GA)	% (GA)	% (GA)	% (GA)	% (GA)
NEWS2	0,897 (0,844-0,949)	≥6	61,67 (48,21-73,93)	96,88 (92,86-98,98)	88,10 (75,32-94,72)	87,08 (83,00-90,29)	87,27 (82,13-91,37)
CURB-65	0,858 (0,805-0,910)	≥2	61,67 (48,21-73,93)	88,13 (82,08-92,70)	66,07 (54,97-75,61)	85,98 (81,57-89,47)	80,91 (75,08-85,88)
PSI	0,892 (0,849-0,935)	≥60	96,67 (88,47-99,59)	65,63 (57,72-72,94)	51,33 (45,86-56,77)	98,13 (93,04-99,52)	74,09 (67,77-79,75)
4C	0,894 (0,852-0,935)	≥6	96,67 (88,47-99,59)	65,63 (57,72-72,94)	51,33 (45,86-56,77)	98,13 (93,04-99,52)	74,09 (67,77-79,75)
Mortalite							
Chest CT	0,852 (0,790-0,914)	≥10	81,67 (69,56-90,48)	65,63 (57,72-72,94)	47,12 (41,07-53,24)	90,52 (84,69-94,28)	70,00 (63,48-75,98)
Skor							

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer, GA: güven aralığı

Mortaliteyi öngörmede skorlama sistemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi ROC Curve analizi ile gerçekleştirildi. Skorlama sistemlerinde mortaliteyi öngörmede EAA değeri 4C Mortalite Skorunda 0,904 (GA: 0,864-0,944), cut-off ≥7 olarak belirlendiğinde duyarlılık %95,65, özgüllük %68,97, PPD %44,90, NPD %98,36 olarak bulundu. PSI için EAA 0,901 (GA: 0,859-0,944), cut-off ≥65 iken duyarlılık %93,48, özgüllük %67,24, PPD %43,00, NPD %97,50 saptandı. Diğer veriler Şekil 4.3 ve Tablo 4.10'da sunulmuştur. Tüm skorlar için EAA değerleri mortaliteyi öngörmede istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,05$).

Tablo 4.10. Skorlama sistemlerinin mortaliteyi öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi.

	EAA	Cut	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	Doğruluk
	(%95 GA)	-off	% (GA)	% (GA)	% (GA)	% (GA)	% (GA)
NEWS2	0,882 (0,828-0,937)	≥6	58,70 (43,23-73,00)	95,98 (91,89-98,37)	79,41 (64-22-89,24)	89,78 (86,15-92,55)	88,18 (83,16-92,13)
CURB-65	0,883 (0,834-0,933)	≥2	73,91 (58,87-85,73)	87,36 (81,49-91,90)	60,71 (50,22-70,31)	92,68 (88,59-95,39)	84,55 (79,08-89,05)
PSI	0,901 (0,859-0,942)	≥65	93,48 (82,10-98,63)	67,24 (59,73-74,15)	43,00 (37,57-48,61)	97,50 (92,85-99,15)	72,73 (66,33-78,50)
4C	0,904 (0,864-0,944)	≥7	95,65 (85,16-99,47)	68,97 (61,52-75,75)	44,90 (39,30-50,30)	98,36 (93,91-99,57)	74,55 (68,25-80,16)
Mortalite							
Chest CT	0,805 (0,731-0,879)	≥12	69,57 (54,25-82,26)	75,29 (68,19-81,50)	42,67 (35,03-50,67)	90,34 (85,71-93,59)	74,09 (67,77-79,75)
Skor							

EAA: Eğri Altında Kalan Alan, PPD: Pozitif Prediktif Değer, NPD: Negatif Prediktif Değer, GA: güven aralığı

5. TARTIŞMA

Aralık 2019 tarihinden beri COVID-19, küresel sağlık sorunu olarak hayatımızda yer almakta ve acil servisler hastalarla ilk karşı karşıya kalan birimler olarak hastalık yönetiminde önemli bir yer teşkil etmektedir. Toplum kaynaklı pnömoniler için hastalık progresyonu ve mortalite riskini tahmin etmede skorlama sistemleri uzun yıllardır yaygın olarak kullanılarak hekimlere hasta yönetiminde yardımcı olmaktadır. COVID-19 pnömonisi için de bu skorların uygunluğu araştırılırken, bir yandan da yeni skorları geliştirme çalışmaları sürmektedir. Çalışmamızda, hastanemiz acil servis birimine başvuran COVID-19 pnömonili hastalar demografik, klinik veriler ve skorlama sistemleri ile değerlendirilerek; yüksek riskli hastaların erken tanınması ve uygun yönetimi amaçlandı.

Çalışmamıza alınan 220 COVID-19 pnömonili hastanın %52,7'si erkek, %47,3'ü kadın olarak yakın değerler tespit edilirken; yoğun bakıma yatanlarda erkek cinsiyet daha fazlaydı; mortalitede ise cinsiyetler arası fark saptanmadı. Chou ve arkadaşlarının çalışmasında acil serviste COVID-19 pnömonisi düşünülen 1.678 hastanın %50,1'inin erkek, %49,9'unun kadın olduğu görülmüştür [64]. Niu ve arkadaşlarının çalışmasında ise COVID-19 pnömonili hastalarda erkek cinsiyetin oranı %53,0 saptanmıştır [65]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada hastaneye yatırılan COVID-19 hastaları değerlendirildiğinde yoğun bakıma yatışta erkek cinsiyet anlamlı bulunurken, mortalitede cinsiyetler arası anlamlı fark saptanmamıştır [66]. Bir meta-analiz çalışmasında COVID-19 hastalarında erkeklerde, kadınlara kıyasla ciddi COVID-19 enfeksiyonu gelişme olasılığının daha yüksek olduğu, cinsiyetler arasında mortalite açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür [67].

Çalışmamızda yaş ortalaması sırasıyla tüm hastalar için $57,85 \pm 16,63$; ölenlerde $71,7 \pm 12,7$; yaşıyanlarda $54,2 \pm 15,6$ idi ve yaş istatistiksel olarak mortalitede anlamlı bulundu. Demir ve arkadaşlarının ülkemizde gerçekleştirdiği bir çalışmada acil servise başvuran COVID-19 pnömonili hastalarda ortalama

yaş 50,78±16,75, ölenlerde ise 72,67±15,73 saptanarak yaşın 30 günlük mortalitede anlamlı olduğu gösterilmiştir [13]. Brandão Neto ve arkadaşları acil serviste COVID-19 pnömonili hastalarda ortalama yaşı 59,2±16,8 olarak bulmuş; çalışmamızla benzer olarak yaş ile mortalite ve yoğun bakım yatışı arasında anlamlı ilişki saptamıştır [68].

Çalışma grubundaki hastalarda hipertansiyon literatüre benzer olarak eşlik eden kronik hastalıklar içinde ilk sırada yer almaktaydı [3,68,69]. Artero ve arkadaşlarının 10.238 COVID-19 pnömonili hastanın dahil edildiği çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında en sık karşılaşılan kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, diyabetes mellitus ve KOAH olarak bulunmuştur [70]. Çalışmamızda bu sıralama benzer olarak hipertansiyon, diyabetes mellitus ve pulmoner hastalık şeklinde saptandı. Pranata ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde hipertansiyonun COVID-19 hastalarında mortalite, şiddetli COVID-19, ARDS, yoğun bakım ihtiyacı ve hastalık progresyonu gibi kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [71]. Çalışmamızda bu veri ile uyumlu olarak kronik hastalık olarak hipertansiyona sahip olan hastalarda yoğun bakıma yatışta 3,6 kat, mortalitede ise 5 katlık bir risk artışı saptandı.

Hastaların acil servis başvurusundaki vital parametrelerden solunum sayısı yüksekliği ve SpO₂ düşüklüğü mortalite ile ilişkili bulunurken; SKB, DKB, nabız ve ateş değerlerinde mortalite ile ilişki saptanmadı. Bu parametrelerin anlamlılığı yoğun bakıma yatış için de aynı saptandı. Demir ve arkadaşlarının çalışmasında acil servise başvuran COVID-19 pnömonili hastalarda vital parametreler ile 30 günlük mortalite arasındaki ilişki çalışmamızla benzer olarak bulunmuştur [13]. Çalışmamızda acil serviste ölçülen SpO₂ değerinde düşüklüğün, yoğun bakım yatış ve mortalite riskinde önemli artışa yol açtığı saptandı. Hasta yönetiminde SpO₂, dikkate alınabilecek önemli bir parametre olarak değerlendirilebilir. İtalya'da Covino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada acil serviste 334 COVID-19 hastası değerlendirilmiş ve yoğun bakım yatışı gerektiren hastaların; daha yaşlı, acil servis başvurusundaki SpO₂ değerinin daha düşük ve solunum sayısının daha yüksek, hipertansiyon ve

kronik kalp yetmezliği / koroner arter hastalığı öyküsünün daha sık olduğu belirtilmiştir [72]. Bizim alışmamızda da bu parametreler yoğun bakıma yatan hastalarda literatürle benzer olarak anlamlı bulundu. Ayrıca yoğun bakıma yatan hastalarda, yatmayanlara göre pulmoner, nörolojik ve kanser hastalıkları daha sık görüldü.

Oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalarda yoğun bakıma yatış riskinde 28 kat, mortalite riskinde ise 16 kat artış görüldü. Brandão Neto ve arkadaşlarının çalışmasında acil servise başvuruda oksijen desteği almanın yoğun bakıma yatış ve mortalite ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır [68]. Basheer ve arkadaşları COVID-19'da başvuruda oksijen desteği almanın mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmiştir [73].

Çalışmamızda GKS, literatürle benzer olarak hem yoğun bakıma yatan hem de vefat eden hastalarda daha düşük bulundu [74–76] .

Çalışmamızda yoğun bakıma yatan ve vefat eden hastalarda acil serviste bakılan laboratuvar parametrelerinden lökosit, nötrofil, troponin, ferritin, d-dimer yüksekliği ile lenfosit ve hemoglobin düşüklüğü anlamlı olarak bulundu. Trombosit sayısı ile her iki sonlanım için de anlamlılık saptanmadı. Diğer parametrelerden farklı olarak hematokrit, mortalite ile ilişkiliyken, yoğun bakıma yatışta ilişkili bulunmadı. COVID-19 pnömonili hastaların değerlendirildiği bir çalışmada yoğun bakım yatışı, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı veya ölüm görülen hastalarda daha düşük bazal lenfosit ve trombosit sayısı, daha düşük hemoglobin, daha yüksek beyaz küre ve nötrofil seviyeleri bulunmuş; ancak d-dimer ve troponin için anlamlı sonuç görülmemiştir [16]. Başka bir çalışmada COVID-19 hastalarında hastanede ilk ölçülen ferritin, fibrinojen, d-dimer, troponin gibi biyokimyasal parametrelerdeki artışın yanı sıra lenfopeni mortalite ile ilişkili bulunmuştur [77].

Çalışma grubunun %27,2'sinde yoğun bakım yatışı gerekleşişirken mortalite oranı %20,9 acil servisten taburcu olan hastaların oranı ise %27,2 bulundu. Denegri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada acil servise başvuran 201 COVID-19 pnömonili hastada yoğun bakım ihtiyacı %15,9 bulunmuş, 30

günlük mortalite %20,9 saptamıştır [78]. Toplum kaynaklı pnömoni tanılı 21.183 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %37,5'i acil servisten taburcu olurken %62,5'inde hastaneye yatış gerçekleşmiştir [79].

Literatürde CURB-65 ve PSI toplum kaynaklı pnömoni hastaları, NEWS2 hastalık progresyonu tespitinde risk belirlenmesi için kullanılmaktadır. CURB-65 için 3 puan ve üzeri, NEWS2 için 7 puan ve üzeri alan, PSI için grup IV (91-130 puan) ve grup V (>130 puan) hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir [53,58]. Çalışmamızda ölen hastalarda ve yoğun bakıma yatanlarda CURB-65 için ortalama puanlar iki sonlanımda da 2 olarak bulundu. Bu değer toplum kaynaklı pnömoniler için belirtilen yüksek risk sınırının altındaydı. PSI ve NEWS2 için ise yoğun bakıma yatan ve ölen hastalarda ortalama puanlar sırasıyla 110-118 ve 7,5-8 ile literatürdeki verilere göre yüksek riskli hasta grubuna girmektedir.

Daha önceki çalışmalarla tanımlanmış olan skorlama sistemlerinden CURB-65, PSI, NEWS2, 4C Mortalite Skoru ve Chest CT Skor; COVID-19 pnömonili hastaların acil servis verileriyle değerlendirildiğinde tümünde yoğun bakım yatışı ve mortalite için anlamlılık saptandı. Literatürde bu skorların birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır ancak skorlar ayrı ayrı olarak COVID-19 için farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bunlardan biri olan Artero ve arkadaşlarının çalışmasında; COVID-19 pnömonisinde CURB-65 ve PSI için mortaliteyi öngörmeye anlamlı sonuçlar saptanırken, yoğun bakım ihtiyacında skorların performansı suboptimal olarak değerlendirilmiştir [70]. Covino ve arkadaşlarının çalışmasında NEWS2, yoğun bakıma yatan hastalarda ve vefat edenlerde anlamlı olarak yüksek saptanarak çalışmamız ile uyumludur [72]. 4C Mortalite Skoru; Basheer ve arkadaşları tarafından hastalığın şiddeti için iyi bir öngörücü olarak saptanmış [73], Ali ve arkadaşları tarafından mortaliteyi öngörmeye hastaneye kabulde kullanılabilecek önemli bir araç olarak vurgulanmıştır [80]. Lieveld ve arkadaşları COVID-19'da CT Skorunun hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine yatış ve 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuş ve bu skorun acil servis hasta yönetiminde kullanılabileceğini

belirtmiştir [63].

Çalışmamızda NEWS2, PSI ve Chest CT Skor yüksekliği COVID-19 pnömonili hastalarda yoğun bakıma yatış riskinde; komorbidite olarak pulmoner hastalığın varlığı, troponin yüksekliği ve NEWS2 yüksekliği mortalite riskinde anlamlı saptanmıştır. Bu parametrelerin acil servise başvuruda yoğun bakıma yatış ve mortalite için yüksek riskli hastaların tahmininde kullanılabileceği görüşündeyiz.

Çalışmamızda skortlama sistemlerinin ROC Curve ile analizinde tüm skorların 0,85 üzerinde bir EAA ile yoğun bakım yatışını öngörmeye oldukça iyi bir performansa sahip oldukları söylenebilir. NEWS2, PSI ve 4C Mortalite Skoru birbirine yakın değerlerle, CURB-65 ve Chest CT Skora göre daha büyük EAA sahipti. Belirlenen cut-off değerlere göre yoğun bakıma yatışı öngörmeye NEWS2'de %96 ile yüksek özgüllük, PSI ve 4C Mortalite Skoru'nda ise yüksek duyarlılık saptandı.

Skorların mortaliteyi öngörmedeki performanslarında, EAA değerleri 0,904 ve 0,901 ile 4C Mortalite Skoru ve PSI'da en yüksek saptandı. Bu skorları 0,883 ve 0,882 ile benzer EAA değerlerine sahip olan CURB-65 ve NEWS2 takip etmekteydi. Yoğun bakıma yatışı öngörmeye 0,852 mortalitede ise 0,805 olan anlamlı EAA'a rağmen her iki sonuç için de diğer skorlara göre Chest CT Skor'un en düşük performansa sahip olduğu söylenebilir.

Yıldız ve arkadaşları COVID-19 pnömoni hastalarında CURB-65, NEWS2 ve 4C Mortalite Skorunun başvuru değerlerinin mortalite riskinin tahmini ile ilişkili olduğu saptamıştır. Bu skorların arasında daha büyük EAA sahip olan 4C Mortalite Skorunun mortalite için daha iyi performansa sahip olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada yoğun bakıma yatışta anlamlı olan tek skor NEWS2 olarak tespit edilmiştir [81]. Chou ve arkadaşları çalışmalarında 4C Mortalite Skorunu, mortalite için 0,81 olan EAA ile acil servise pnömoni şüphesiyle başvuran COVID-19 hastalarında kullanılabilir olarak değerlendirmiştir [64].

Lazar Neto ve arkadaşlarının acil serviste COVID-19 pnömoni hastalarını 11 skorlama sistemi ile değerlendirdiği bir çalışmada 30 günlük mortalite öngörüsünde en büyük EAA, PSI ve 4C Mortalite Skorunda saptanmıştır [82].

Artero ve arkadaşları ile Clemente ve arkadaşlarının çalışmalarında toplum kaynaklı pnömonide rutin skordardan olan CURB-65 ve PSI'nin COVID-19 pnömonisinde mortaliteyi öngörmeye kullanımı önerilirken, yoğun bakıma yatışı belirlemede performanslarının daha düşük olduğu saptanmıştır [8,70]. Uçan ve arkadaşları CURB-65 ve PSI'nin şiddetli COVID-19'a ilerleme için prediktörlüğünü, mortaliteden daha düşük bulmuştur [69]. Çalışmamızda bu skorların yoğun bakıma yatışı öngörmedeki değerleri ile mortalitedeki değerleri birbirine yakındı.

Satıcı ve arkadaşları tarafından hospitalize COVID-19 pnömonili hastalarda 30 günlük mortalite tahmini için yapılan bir çalışmada PSI ve CURB-65 değerlendirilmiş ve EAA sırasıyla 0,85 ve 0,79 bulunmuş olup; çalışmamızda mortalite için bu değerler 0,901 ve 0,883 idi. Aynı çalışmada CURB-65 için cut-off ≥ 2 iken duyarlılık %73, özgüllük %85, NPD %97 hesaplanarak çalışmamıza yakın değerler tespit edilmiştir [83].

Fan ve arkadaşları; COVID-19 pnömonisinde hastane içi mortalitede EAA'ları CURB-65 ve PSI için 0,85 NEWS2 için 0,81 saptamıştır [84]. Holten ve arkadaşları tarafından acil serviste yapılan prospektif bir çalışmada; yoğun bakım yatışı olan veya ölen COVID-19 hastaları 'ciddi hastalık' olarak sınıflandırılmış; NEWS2'nin hastanede yatan hastalarda ciddi hastalığı öngörmeye CURB-65 ve PSI ile eşdeğer olduğu belirtilmiştir [85].

Norveç'te yapılan bir çalışmada 'ciddi hastalık' grubunu oluşturan yoğun bakım yatışı ve mortalite sonlanıma sahip hospitalize COVID-19 hastalarında ciddi hastalık gelişimini öngörmeye acil servise başvuruda bakılan NEWS2 için cut-off değeri ≥ 6 olarak belirlendiğinde en büyük EAA ulaşıldığı görülmüştür.

Hastane içi mortalitede de cut-off ≥ 6 bulunmuştur [86]. Çalışmamızda NEWS2 için hem mortalite hem yoğun bakım yatışını öngörmeye cut-off ≥ 6 olarak uyumlu saptandı.

Lieveld ve arkadaşlarının COVID-19 düşünülen hastalarda yaptığı acil servis çalışmasında Chest CT Skor ile hastane veya yoğun bakım ünitesine yatış arasındaki pozitif ilişki, mortaliteden daha fazla bulunmuştur. Yoğun bakıma yatışta EAA 0,81 iken mortalitede 0,63 saptanmış, cut-off değeri her iki sonlanım için de 13 tespit edilmiştir [63]. Çalışmamızda Chest CT Skor için EAA değerleri daha yüksek olmakla birlikte, mortalitede (0,805) yoğun bakım yatışını (0,852) öngörmeye göre daha düşüktü. Cut-off değeri yoğun bakıma yatış için ≥ 10 mortalite için ≥ 12 saptandı.

COVID-19'un acil servis triyajında, kritik hastaların gecikmeden mümkün olan en kısa sürede yoğun bakım ünitesine nakli önerilmektedir [87]. Çalışmamızda yoğun bakıma yatışı öngörmeye en iyi performans NEWS2, 4C Mortalite Skoru ve PSI'da bulunmuştur. Bu skorların içinde NEWS2'nin başvuru anında hızla değerlendirilebilen parametrelerden oluşması dikkate alındığında acil servis hasta yönetiminde kolaylıkla kullanılabileceği görüşündeyiz.

Yaklaşık %98 olarak saptanan yüksek NPD göz önünde bulundurulduğunda PSI ve 4C Mortalite Skoru'nda belirtilen cut-off'dan düşük puan alan hastalarda yoğun bakım yatış ve mortalitenin daha düşük olacağı yorumu yapılabilir. Bu hastaların acil servisten taburculuğu ya da servis yatışı düşünülebilir.

COVID-19 pnömoni tanılı hastaların dahil edilmesi ve tek merkezli gerçekleştirilmesi çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. COVID-19 pnömonisinde yoğun bakıma yatan hastalar, yatmayanlara; vefat edenler, yaşayanlara göre tüm skollama sistemlerinden daha yüksek puan almıştır.

2. Tüm skorların tek başlarına puan artışı yoğun bakıma yatış riskini ve mortalite riskini arttırmaktadır.

3. NEWS2, PSI ve Chest CT Skor yüksekliğinin COVID-19 pnömonili hastalarda yoğun bakıma yatış riskinde; komorbidite olarak pulmoner hastalığın varlığı, troponin yüksekliği ve NEWS2 yüksekliği mortalite riskinde artış ile anlamlı bulundu. Bu parametrelerin acil servise başvuruda yoğun bakıma yatış ve mortalite için yüksek riskli hastaların tahmininde kullanılabileceği görüşündeyiz.

4. Yoğun bakıma yatış öngörmeye tüm skollama sistemleri oldukça iyi performansa sahipti. En iyi performans benzer değerlerle NEWS2, 4C Mortalite Skoru ve PSI'a aitti. Bu skorlar içinden NEWS2 acil serviste kullanım kolaylığı ile öne çıkabilir.

5. Mortaliteyi öngörmeye 4C Mortalite Skoru ve PSI en iyi performansa sahipti.

6. Yoğun bakıma yatış ve mortaliteyi öngörmeye oldukça yüksek NPD'e sahip olan 4C Mortalite Skoru ve PSI için belirtilen cut-off altında puan alan hastaların kötü sonlanım beklentisinin düşük olacağı yorumu yapılabilir. Bu hastalar servis yatış ya da acil servisten taburculuk için değerlendirilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med*. 2020 Apr 1;23(4):268-71.
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):470-3.
3. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020 Jun;127:104357.
4. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020 Mar;25(3):278-80.
5. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574-81.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.
7. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-81.

8. García Clemente MM, Herrero Huertas J, Fernández Fernández A, De La Escosura Muñoz C, Enríquez Rodríguez AI, Pérez Martínez L, Gómez Mañas S, Iscar Urrutia M, López González FJ, Madrid Carbajal CJ, Bedate Díaz P, Arias Guillén M, Bailón Cuadrado C, Hermida Valverde T. Assessment of risk scores in Covid-19. *Int J Clin Pract*. 2021 Dec; 75(12):e13705.
9. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, Carratalá Perales JM, Heili-Frades SB, Ferrer Monreal M, de Andrés Nilsson JM, Lista Arias E, Sánchez Rocamora JL, Garrote JI, Zamorano Serrano MJ, González Martínez M, Farrero Muñoz E, Mediano San Andrés O, Rialp Cervera G, Mas Serra A, Hernández Martínez G, de Haro López C, Roca Gas O, Ferrer Roca R, Romero Berrocal A, Ferrando Ortola C. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Oct;44(7):429-38.
10. Yildiz H, Yombi JC, Castanares-Zapatero D. Validation of a risk score to predict patients at risk of critical illness with COVID-19. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Jan;53(1):78-80.
11. Ebell MH, Cai X, Lennon R, Tarn DM, Mainous AG, Zgierska AE, Barrett B, Tuan WJ, Maloy K, Goyal M, Krist A. Development and Validation of the COVID-NoLab and COVID-SimpleLab Risk Scores for Prognosis in 6 US Health Systems. *J Am Board Fam Med*. 2021 Feb;34(Suppl):S127-35.
12. Shi SJ, Li H, Liu M, Liu YM, Zhou F, Liu B, Qu JX, Cao B. Mortality prediction to hospitalized patients with influenza pneumonia: PO₂ /FiO₂ combined lymphocyte count is the answer. *Clin Respir J*. 2017 May;11(3):352-60.
13. Demir MC, Ilhan B. Performance of the Pandemic Medical Early Warning

Score (PMEWS), Simple Triage Scoring System (STSS) and Confusion, Uremia, Respiratory rate, Blood pressure and age ≥ 65 (CURB-65) score among patients with COVID-19 pneumonia in an emergency department triage setting: a retrospective study. *Sao Paulo Med J.* 2021 Mar-Apr;139(2):170-7.

14. Christian MD, Hawryluck L, Wax RS, Cook T, Lazar NM, Herridge MS, Muller MP, Gowans DR, Fortier W, Burkle FM. Development of a triage protocol for critical care during an influenza pandemic. *CMAJ.* 2006 Nov 21;175(11):1377-81.

15. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, Bonten MMJ, Dahly DL, Damen JA, Debray TPA, de Jong VMT, De Vos M, Dhiman P, Haller MC, Harhay MO, Henckaerts L, Heus P, Kammer M, Kreuzberger N, Lohmann A, Luijken K, Ma J, Martin GP, McLernon DJ, Andaur Navarro CL, Reitsma JB, Sergeant JC, Shi C, Skoetz N, Smits LJM, Snell KIE, Sperrin M, Spijker R, Steyerberg EW, Takada T, Tzoulaki I, van Kuijk SMJ, van Bussel BCT, van der Horst ICC, van Royen FS, Verbakel JY, Wallisch C, Wilkinson J, Wolff R, Hooft L, Moons KGM, van Smeden M. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020 Apr 7;369:m1328.

16. Gude F, Riveiro V, Rodríguez-Núñez N, Ricoy J, Lado-Baleato Ó, Lourido T, Rábade C, Lama A, Casal A, Abelleira-París R, Ferreiro L, Suárez-Antelo J, Toubes ME, Pou C, Taboada-Muñiz M, Calle-Velles F, Mayán-Conesa P, del Molino MLP, Galbán-Rodríguez C, Álvarez-Escudero J, Beceiro-Abad C, Molinos-Castro S, Agra-Vázquez N, Pazo-Núñez M, Páez-Guillán E, Varela-García P, Martínez-Rey C, Pernas-Pardavila H, Domínguez-Santalla MJ, Vidal-Vázquez M, Marques-Afonso AT, González-Quintela A, González-Juanatey JR, Pose A, Valdés L. Development and validation of a clinical score to estimate progression to severe or critical state in COVID-19 pneumonia hospitalized patients. *Sci Rep.* 2020 Nov 13;10(1):19794.

17. Haimovich AD, Ravindra NG, Stoytchev S, Young HP, Wilson FP, van Dijk D, Schulz WL, Taylor RA. Development and Validation of the Quick COVID-19 Severity Index: A Prognostic Tool for Early Clinical Decompensation. *Ann Emerg Med.* 2020 Oct;76(4):442-53.
18. Samanci M. Küresel Bir Salgın: COVID-19. *Samsun Sağ Bil Der.* 2020;5(1):6-11.
19. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):549-56.
20. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016 Jun;24(6):490-502.
21. Tanriverdi ES, Yakupoğulları Y, Otlı B. COVID-19 etkeninin özellikleri. *Mikrobiyoloji ve COVID-19.* 2020;1:7-14.
22. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, Sun J, Chang C. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun.* 2020 May;109:102434.
23. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, Khan ST. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules.* 2020 Dec 23;26(1):39.
24. Lauxmann MA, Santucci NE, Auatrán-Gómez AM. The SARS-CoV-2 Coronavirus and the COVID-19 Outbreak. *Int Braz J Urol.* 2020 Jul;46(suppl.1):6-18.
25. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of

coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May;109:102433.

26. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-54.

27. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):407-12.

28. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop.* 2021 Feb;214:105778.

29. Erensoy S. COVID-19 pandemisinde SARS-CoV-2 ve mikrobiyolojik tanı dinamikleri. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(3):497-509.

30. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.*

Erişim: [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776>].

Erişim tarihi: 19.06.2021

31. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health.

Erişim: [<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>].

Erişim tarihi: 26.07.2021

32. Boban M. Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. *Int J Clin Pract [Internet].* 2021 Apr;75(4):e13868.

33. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet].

Erişim: [<https://covid19.who.int/>]

Erişim tarihi: 01.01.2022

34. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, Stepp HE, Clements TP. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. FEBS J. 2020 Sep;287(17):3633-50.

35. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. Infection. 2021 Apr;49(2):199-213.

36. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, Schmidt B, Hanses F. Epidemiology of SARS-CoV-2. Infection. 2021 Apr;49(2):233-9.

37. Sanyal S. How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts - what we know so far. Emerg Top Life Sci. 2020 Dec 11;4(4):371-8.

38. Chugh H, Awasthi A, Agarwal Y, Gaur RK, Dhawan G, Chandra R. A comprehensive review on potential therapeutics interventions for COVID-19. Eur J Pharmacol. 2021 Jan 5;890:173741.

39. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. Postgrad Med J. 2021 May;97(1147):312-20.

40. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. J Gene Med. 2021 Feb;23(2):e3303.

41. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, Tang X, Carmona Porquera EM, Kalari KR, Kandimalla KK. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm*. 2021 Mar 1;18(3):754-71.

42. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-93.

43. Pascarella G, Strumia A, Pilliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, Scarlata S, Agrò FE. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020 Aug;288(2):192-206.

44. Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, TC Sağlık Bakanlığı 7 Mayıs 2021. [Internet]. Erişim:[<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf>].

Erişim tarihi: 11.12.2021

45. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, Salazar-Mather TP, Dumenco L, Savaria MC, Aung SN, Flanigan T, Michelow IC. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021 Jan;31(1):1-10.

46. Farias LPG, Fonseca EKUN, Strabelli DG, Loureiro BMC, Neves YCS, Rodrigues TP, Chate RC, Nomura CH, Sawamura MVY, Cerri GG. Imaging findings in COVID-19 pneumonia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Jun 22;75:e2027.

47. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, Henry TS, Kanne JP, Kligerman S, Ko JP, Litt H. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to

COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Mar 25;2(2):e200152.

48. Aljondi R, Alghamdi S. Diagnostic Value of Imaging Modalities for COVID-19: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2020 Aug 19;22(8):e19673.

49. Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosens Bioelectron*. 2021 Feb 15;174:112830.

50. covid19.saglik.gov.tr [Internet]. COVID-19 Rehberi; c2020-2021. Erişim: [<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>]. Erişim tarihi: 08.09.2021

51. Yadav T, Srivastava N, Mishra G, Dhama K, Kumar S, Puri B, Saxena SK. Recombinant vaccines for COVID-19. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Dec 1;16(12):2905-12.

52. Kaya AE, Ozkan S, Usul E, Arslan ED. Comparison of pneumonia severity scores for patients diagnosed with pneumonia in emergency department. *Indian J Med Res*. 2020 Oct;152(4):368-77.

53. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, Wood V, Hill AT. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010 Oct 1;65(10):878-83.

54. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, Dunning J, Fairfield CJ, Gamble C, Green CA, Gupta R, Halpin S, Hardwick HE, Holden KA, Horby PW, Jackson C, Mclean KA, Merson L, Nguyen-Van-Tam JS,

Norman L, Noursadeghi M, Olliaro PL, Pritchard MG, Russell CD, Shaw CA, Sheikh A, Solomon T, Sudlow C, Swann OV, Turtle LC, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG, Docherty AB, Harrison EM; ISARIC4C investigators. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020 Sep 9;370:m3339.

55. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003 May;58(5):377-82.

56. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997 Jan 23;336(4):243-50.

57. Pimentel MAF, Redfern OC, Gerry S, Collins GS, Malycha J, Prytherch D, Schmidt PE, Smith GB, Watkinson PJ. A comparison of the ability of the National Early Warning Score and the National Early Warning Score 2 to identify patients at risk of in-hospital mortality: A multi-centre database study. *Resuscitation*. 2019 Jan;134:147-56.

58. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.

59. Baker KF, Hanrath AT, Schim van der Loeff I, Kay LJ, Back J, Duncan CJ. National Early Warning Score 2 (NEWS2) to identify inpatient COVID-19 deterioration: a retrospective analysis. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):84-9.

60. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, Li C. The Clinical and Chest CT

Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.* 2020 Jun;55(6):327-31.

61. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020 Jun;295(3):715-21.

62. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, Panebianco V, Andreoli C, Colaiacomo MC, Zingaropoli MA, Ciardi MR, Mastroianni CM, Pugliese F, Alessandri F, Turriziani O, Ricci P, Catalano C. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol.* 2020 Dec;30(12):6808-17.

63. Lieveeld AWE, Azijli K, Teunissen BP, van Haaften RM, Kootte RS, van den Berk IAH, van der Horst SFB, de Gans C, van de Ven PM, Nanayakkara PWB. Chest CT in COVID-19 at the ED: Validation of the COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS) and CT Severity Score: A Prospective, Multicenter, Observational Study. *Chest.* 2021 Mar;159(3):1126-35.

64. Chou EH, Wang C-H, Chou F-Y, Tsai C-L, Wolfshohl J, Garrett J, Bhakta T, Shedd A, Hassani D, Risch R, d'Etienne J, Ogola GO, Lu T-C, Ma MH-M. Development and validation of a prediction model for estimating one-month mortality of adult COVID-19 patients presenting at emergency department with suspected pneumonia: a multicenter analysis. *Intern Emerg Med.* 2021 Nov 23:1-10

65. Niu R, Ye S, Li Y, Ma H, Xie X, Hu S, Huang X, Ou Y, Chen J. Chest CT features associated with the clinical characteristics of patients with COVID-19 pneumonia. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):169-80.

66. Zhao Z, Chen A, Hou W, Graham JM, Li H, Richman PS, Thode HC, Singer AJ, Duong TQ. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19. *PLoS One*. 2020 Jul 30;15(7):e0236618.
67. Ueyama H, Kuno T, Takagi H, Krishnamoorthy P, Vengrenyuk Y, Sharma SK, Kini AS, Lerakis S. Gender Difference Is Associated With Severity of Coronavirus Disease 2019 Infection: An Insight From a Meta-Analysis. *Crit Care Explor*. 2020 Jun 19;2(6):e0148.
68. Brandão Neto RA, Marchini JF, Marino LO, Alencar JCG, Lazar Neto F, Ribeiro S, Salvetti FV, Rahhal H, Gomez Gomez LM, Bueno CG, Faria CC, da Cunha VP, Padrão E, Velasco IT, de Souza HP; Emergencia USP Covid group. Mortality and other outcomes of patients with coronavirus disease pneumonia admitted to the emergency department: A prospective observational Brazilian study. *PLoS One*. 2021 Jan 7;16(1):e0244532.
69. Ucan ES, Ozgen Alpaydin A, Ozuygur SS, Ercan S, Unal B, Sayiner AA, Ergan B, Gokmen N, Savran Y, Kilinc O, Avkan Oguz V; DEU COVID Study Group. Pneumonia severity indices predict prognosis in coronavirus disease-2019. *Respir Med Res*. 2021 May;79:100826.
70. Artero A, Madrazo M, Fernández-Garcés M, Muiño Miguez A, González García A, Crestelo Vieitez A, García Guijarro E, Fonseca Aizpuru EM, García Gómez M, Areses Manrique M, Martínez Cilleros C, Fidalgo Moreno M del P, Loureiro Amigo J, Gil Sánchez R, Rabadán Pejenaute E, Abella Vázquez L, Cañizares Navarro R, Solís Marquínez MN, Carrasco Sánchez FJ, González Moraleja J, Montero Rivas L, Escobar Sevilla J, Martín Escalante MD, Gómez-Huelgas R, Ramos-Rincón JM; SEMI-COVID-19 Network. Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2021 May;36(5):1338-45.

71. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020 Apr-Jun;21(2):1470320320926899.
72. Covino M, Sandroni C, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Bocci MG, Ojetti V, Candelli M, Antonelli M, Gasbarrini A, Franceschi F. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation.* 2020 Nov;156:84-91.
73. Basheer M, Saad E, Hagai R, Assy N. Clinical Predictors of Mortality and Critical Illness in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Metabolites.* 2021 Oct 2;11(10):679.
74. Xiong W, Lu L, Zhang B, Luo J, Li W, He L, Sander JW, Mu J, Zhu C, Zhou D. Association of consciousness impairment and mortality in people with COVID-19. *Acta Neurol Scand.* 2021 Sep;144(3):251-9.
75. Goodall JW, Reed TAN, Ardissino M, Bassett P, Whittington AM, Cohen DL, Vaid N. Risk factors for severe disease in patients admitted with COVID-19 to a hospital in London, England: a retrospective cohort study. *Epidemiol Infect.* 2020 Oct 13;148:e251.
76. Omran D, Al Soda M, Bahbah E, Esmat G, Shousha H, Elgebaly A, Abdel Ghaffar M, Alsheikh M, El Sayed E, Afify S, Abdel Hafez S, Elkelay K, Eltayar A, Ali O, Kamal L, Heiba A. Predictors of severity and development of critical illness of Egyptian COVID-19 patients: A multicenter study. *PLoS One.* 2021 Sep 23;16(9):e0256203.
77. Tural Onur S, Altın S, Sokucu SN, Fikri Bİ, Barça T, Bolat E, Toptaş M. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *J Med Virol.*

2021 Mar;93(3):1672-7.

78. Denegri A, Pezzuto G, D'Arienzo M, Morelli M, Savorani F, Cappello CG, Luciani A, Boriani G. Clinical and electrocardiographic characteristics at admission of COVID-19/SARS-CoV2 pneumonia infection. *Intern Emerg Med*. 2021 Sep;16(6):1451-6.

79. Sharp AL, Jones JP, Wu I, Huynh D, Kocher KE, Shah NR, Gould MK. CURB-65 Performance Among Admitted and Discharged Emergency Department Patients With Community-acquired Pneumonia. *Acad Emerg Med*. 2016 Apr;23(4):400-5.

80. Ali R, Qayyum F, Ahmed N, Haroon MZ, Sajjad S, Malik SQ, Saleem S, Hussain R, Farooq U. ISARIC 4C Mortality score as a predictor of in-hospital mortality in COVID-19 patients admitted in Ayub Teaching Hospital during first wave of the pandemic. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2021 Jan-Mar;33(1):20-5.

81. Yildiz H, Castanares-Zapatero D, Hanneke C, Vandermeersch D, Pothen L, Yombi JC. Prospective validation and comparison of COVID-GRAM, NEWS2, 4C mortality score, CURB-65 for the prediction of critical illness in COVID-19 patients. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Aug;53(8):640-2.

82. Lazar Neto F, Marino LO, Torres A, Cilloniz C, Meirelles Marchini JF, Garcia de Alencar JC, Palomeque A, Albacar N, Brandão Neto RA, Souza HP, Ranzani OT; COVID Registry Team; Medical Students; Residents; Attending physicians. Community-acquired pneumonia severity assessment tools in patients hospitalized with COVID-19: a validation and clinical applicability study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jul;27(7):1037.e1-1037.e8.

83. Satıcı C, Demirkol MA, Sargin Altunok E, Gursoy B, Alkan M, Kamat S, Demirok B, Surmeli CD, Calik M, Cavus Z, Esatoglu SN. Performance of

pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020 Sep;98:84-9.

84. Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, Gu X, Wang Y, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Wu W, Cao B. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J.* 2020 Sep;56(3):2002113.

85. Holten AR, Nore KG, Tveiten CEVWK, Olasveengen TM, Tonby K. Predicting severe COVID-19 in the Emergency Department. *Resusc Plus.* 2020 Dec;4:100042.

86. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, Andersen EL, Nygård S, Tveit A, Berge T. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 - a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2020 Jul 13;28(1):66.

87. Pantazopoulos I, Tsikrika S, Kolokytha S, Manos E, Porpodis K. Management of COVID-19 Patients in the Emergency Department. *J Pers Med.* 2021 Sep 27;11(10):961.