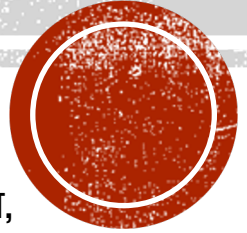




# COVID-19 PANDEMİSİNDE ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR HASTANE DENEYİMİ

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

Mine FİLİZ, Gülden YILMAZ, Gonca FİDAN, Sümeyye KÖŞGER, Ekin KADIOĞLU,  
Ümit SAVAŞÇI, Yavuz CEKLi, Nesrin OÇAL, Deniz DOĞAN, Yakup ARSLAN, Gürhan TAŞKIN,  
Umur KARA, Murat KIZILGÜN, Levent YAMANEL, Cantürk TAŞÇI



# SUNUM PLANI

- GİRİŞ
- MATERYAL ve METOD
- BULGULAR
- TARTIŞMA



# GİRİŞ

- Tüm dünyada ilk on ay içinde COVID-19 tanısı alan 97 milyonun üzerinde olgu ve 2 milyonun üzerinde ölüm bildirilmiştir.
- Ülkemizde ise sayısı 2.5 milyona yaklaşan olgu ve 24000'in üzerinde ölüm görülmüştür.





# COVID-19 Dashboard

by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)

Last Updated at (M/D/YYYY)  
05.03.2022 16:21

Total Cases  
**443.960.616**

Total Deaths  
**5.991.633**

Total Vaccine Doses Administered  
**10.576.583.611**

Cases | Deaths by  
Country/Region/Sovereignty

**US**  
28-Day: **2.900.190** | **54.734**  
Totals: **79.250.563** | **958.144**

**Brazil**  
28-Day: **2.651.598** | **20.257**  
Totals: **28.978.052** | **651.522**

**France**  
28-Day: **2.620.843** | **6.942**  
Totals: **23.137.902** | **140.144**

**Turkey**  
28-Day: **2.241.976** | **6.893**  
Totals: **14.293.828** | **95.205**

**Japan**  
28-Day: **2.160.309** | **5.475**  
Totals: **5.277.644** | **24.632**

**Netherlands**  
28-Day: **1.902.915** | **350**  
Totals: **7.771.188.818**

28-Day Cases  
**52.250.019**

28-Day Deaths  
**261.469**

28-Day Vaccine Doses Administered  
**535.437.764**



Esri, FAO, NOAA

Powered by Esri



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



# MATERYAL ve METOD

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



Çalışma popülasyonu; **DSÖ COVID-19 hastalık şiddeti sınıflanmasına** göre gruplara ayrılmıştır.

- ✓ Pnömoni veya hipoksi kanıtı olmayan hastalar >> **Hafif derecede hastalık**
- ✓ Pnömoni belirti ve semptomları olan, ancak şiddetli pnömoni belirtisi olmayan hastalar >> **Orta derece hastalık**
- ✓ Pnömoni belirti ve semptomları olan hastalarda, solunum hızı >30/dk olan veya şiddetli solunum sıkıntısı olan veya oda havasındaki SpO<sub>2</sub> < %90 olan hastalar >> **Şiddetli hastalık**
- ✓ Mekanik ventilasyon gerektiren ARDS veya diğer solunum yetmezliği veya septik şok ve/veya yoğun bakım ünitesi (YBÜ) takibi gerektiren organ yetmezliği olan hastalar >> **Kritik hastalık**



Hafif ve orta derecede klinikle takip edilen hastalar **ciddi seyirli olmayan hastalık**; şiddetli ve kritik klinikle takip edilip taburcu olan ya da ölen hastalar ise **ciddi seyirli hastalık** olarak gruplandırılmıştır.

Bu grupların;

- ✓ Demografik (yaş, cinsiyet vb.)
- ✓ Klinik (ateş, öksürük, nefes darlığı vb.)
- ✓ Laboratuvar (lenfosit, C-reaktif protein, D-dimer vb.)
- ✓ Radyolojik (PA akciğer grafisi, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi)

verileri karşılaştırılarak **ciddi seyirli hastalık ve fatalite açısından anlamlı risk faktörleri** belirlenmeye çalışılmıştır.





# İstatistiksel Analiz

- Tek değişkenli karşılaştırmalarda; sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi, varyansların homojenliği ise Levene testi ile değerlendirilmiştir. Veriler; ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerleri ile özetlenmiştir. Parametrik varsayımlar sağlanmadığında, sayısal bir değişken bakımından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında **Mann-Whitney U testi**; parametrik varsayımlar sağlandığında ise **iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (Student's t testi)** uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerde veriler yüzdelerle özetlenmiştir. Kategorik bir değişken bakımından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında varsayımlar karşılamaları değerlendirilerek **Ki-kare testi veya Fisher Exact testi** uygulanmıştır.
- Çok değişkenli karşılaştırmalarda ise; **Least Absolute Shrinkage And Selection Operator (LASSO) regresyon modeli** kullanılarak hastalığın kötü seyretmesinde prognostik faktörlerin seçimi yapılmış ve prognostik faktörlerin çok değişkenli analizi için **logistik regresyon modeli** kullanılmıştır. Logistik regresyon sonucu anlamlı bulunan sürekli değişkenler için eşik değer belirlenebilmesi için **ROC analizi** yapıp min-max kuralına göre eşik değerler belirlenmiştir.
- Hesaplamalarda birinci tip hata oranı alfa 0.05 kabul edilmiş, istatistiksel analizler *R 3.5.0 (R Core Team, 2018) yazılımı* kullanılarak yapılmıştır.



## **ETİK KURUL ONAYI**

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



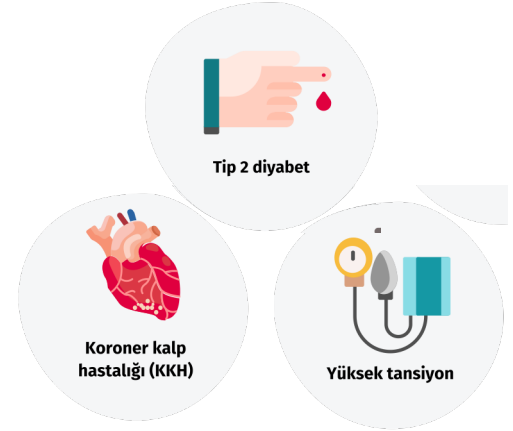
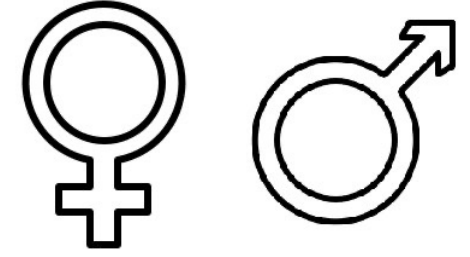
# BULGULAR

- Bu çalışmaya hastanemizde yatan **579** COVID-19 hastası dahil edilmiştir.
- Hastaların ortalama yaşı **54 ± 18.2** idi ve 321 (%**55.4**)'i erkekti.
- Hastaların 131'inde (%**22.6**) ciddi seyirli hastalık saptandı ve fatalite oranı %**8.3** idi.
- Hastalarda saptanan en sık komorbiditeler; hipertansiyon (HT) (%31.8), ardından diabetes mellitus (DM) (%18.5) ve koroner arter hastalığıdır (KAH) (%17.8).
- Hastaneye başvuru anında en sık görülen semptomlar; öksürük (%40.7), ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; %33.6) ve nefes darlığı (%26.3) idi.



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

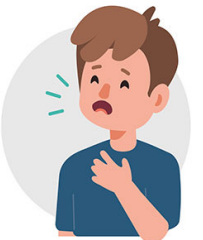
	Ciddi seyirli olmayan hastalık (n= 448 hasta)	Ciddi seyirli hastalık (n= 131 hasta)	Toplam (n= 579 hasta)	p
Yaş (mean ± SD)	50.1 (±16.9)	67.4 (±16.2)	54.0 (±18.2)	<0.001
Cinsiyet (n,%)				>0.999
Kadın	200 (%44.6)	58 (%44.2)	258 (%44.5)	
Erkek	248 (%55.3)	73 (%55.7)	321 (%55.4)	
Komorbidite (n,%)				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



● Ateş



● Öksürük



● Nefes darlığı



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

	Ciddi seyirli olmayan hastalık (n= 448 hasta)	Ciddi seyirli hastalık (n= 131 hasta)	Toplam (n= 579 Hasta)	p
Vital parametreler (mean $\pm$ SD)				
Ateş °C (n= 477)	36.9 ( $\pm$ 0.8)	37.2 ( $\pm$ 0.9)	36.9 ( $\pm$ 0.8)	<0.001
Nabız atım/dk (n= 474)	85.8 ( $\pm$ 14.3)	86.2 ( $\pm$ 18.0)	85.9 ( $\pm$ 15.3)	0.680
Oksijen satürasyonu % (n= 470)	96.0 ( $\pm$ 2.1)	89.8 ( $\pm$ 7.3)	94.5 ( $\pm$ 4.8)	<0.001

HRCT bulguları (n,%)	(n= 552)			<0.001
Bilateral buzlu cam opasitesi	182 (%42.8)	68 (%53.5)	250 (%45.2)	
Tek taraflı buzlu cam opasitesi	128 (%30.1)	48 (%37.8)	176 (%31.8)	
Konsolidasyon	9 (%2.1)	3 (%2.3)	12 (%2.1)	
Tutulmuş yok	106 (%24.9)	8 (%6.3)	114 (%20.6)	

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



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

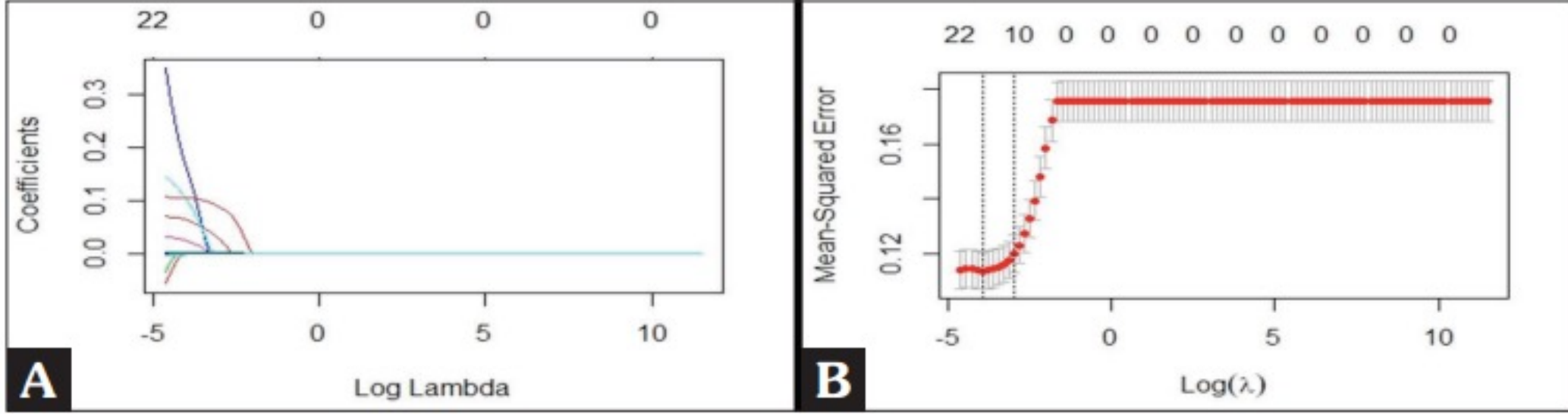
	Ciddi seyirli olmayan hastalık (n= 448 hasta)	Ciddi seyirli hastalık (n= 131 hasta)	Toplam (n= 579 Hasta)	p
Laboratuvar parametreleri (mean ± SD)				
Lökosit sayısı, / $\mu$ L	6089.5 ( $\pm$ 2739.5)	9112.2 ( $\pm$ 5551.5)	6773.4 ( $\pm$ 3786.6)	<0.001
Nötrofil sayısı, / $\mu$ L	3938.6 ( $\pm$ 2487.3)	7045.3 ( $\pm$ 5137.9)	4637.3 ( $\pm$ 3518.6)	<0.001
Lenfosit sayısı, / $\mu$ L	1553.0 ( $\pm$ 663.4)	1425.1 ( $\pm$ 1961.4)	1524.0 ( $\pm$ 1099.9)	<0.001
Hemoglobin, g/L	13.5 ( $\pm$ 1.8)	12.6 ( $\pm$ 2.1)	13.3 ( $\pm$ 1.9)	<0.001
Platelet sayısı, / $\mu$ L	232.9 ( $\pm$ 90.5)	222.0 ( $\pm$ 98.2)	230.4 ( $\pm$ 92.4)	0.082
Aspartat transaminaz (AST), U/L	30.9 ( $\pm$ 39.3)	89.2 ( $\pm$ 457.0)	44.1 ( $\pm$ 220.8)	<0.001
Alanin transaminaz (ALT), U/L	30.6 ( $\pm$ 39.6)	70.9 ( $\pm$ 429.8)	39.7 ( $\pm$ 207.5)	0.527
Üre, mg/dL	30.9 ( $\pm$ 15.1)	60.7 ( $\pm$ 47.0)	37.7 ( $\pm$ 28.8)	<0.001
Kreatinin, md/dL	0.9 ( $\pm$ 0.2)	1.2 ( $\pm$ 0.8)	1.0 ( $\pm$ 0.5)	<0.001
Albümin, g/L (n= 479)	3.8 ( $\pm$ 0.4)	3.2 ( $\pm$ 0.6)	3.7 (0.5)	<0.001
Laktat dehidrogenaz (LDH), U/L (n= 565)	246.5 (144.6)	371.5 (244.)	275.0 ( $\pm$ 180.0)	<0.001
Sodyum, mEq/L	138.5 ( $\pm$ 6.2)	137.3 ( $\pm$ 6.5)	138.2 ( $\pm$ 6.3)	0.002
Potasyum, mmol/L	4.1 ( $\pm$ 0.4)	4.1 ( $\pm$ 0.7)	4.1 ( $\pm$ 0.5)	0.727
Kalsiyum, mg/dL (n= 434)	9.1 ( $\pm$ 0.5)	8.5 ( $\pm$ 0.9)	8.9 ( $\pm$ 0.7)	<0.001
C-reaktif protein (CRP), mg/L	27.0 ( $\pm$ 45.8)	80.5 ( $\pm$ 83.6)	39.2 ( $\pm$ 60.9)	<0.001
Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), mm/h (n =337)	41.1 ( $\pm$ 27.8)	54.7 ( $\pm$ 28.7)	44.5 ( $\pm$ 28.6)	<0.001
Prokalsitonin, pg/mL (n= 521)	0.2 ( $\pm$ 1.9)	2.6 ( $\pm$ 13.1)	0.8 ( $\pm$ 6.5)	<0.001
Ferritin, $\mu$ g/L (n= 294)	181.5 ( $\pm$ 212.5)	388.6 ( $\pm$ 438.0)	257.6 ( $\pm$ 329.5)	<0.001
D-dimer, mg/L (n= 516)	0.7 ( $\pm$ 1.1)	4.3 ( $\pm$ 12.5)	1.5 ( $\pm$ 6.3)	<0.001
Troponin, ng/L (n= 509)	7.1 ( $\pm$ 17.4)	230.7 ( $\pm$ 1012.6)	60.7 ( $\pm$ 503.6)	<0.001
B-tipi natriüretik peptit (BNP), pg/mL (n= 113)	1158.8 ( $\pm$ 3346.6)	5867.0 ( $\pm$ 7981.4)	3408.7 ( $\pm$ 6444.0)	<0.001
Fibrinojen, g/L (n= 334)	370.2 ( $\pm$ 152.9)	432.9 ( $\pm$ 168.4)	389.9 ( $\pm$ 160.3)	<0.001
İnterlökin-6 (IL-6), pg/mL (n= 82)	58.7 ( $\pm$ 105.7)	301.4 ( $\pm$ 479.5)	209.7 ( $\pm$ 400.1)	0.001



Ciddi seyirli olmayan ve ciddi seyirli hastalığı saptamak açısından; vakaların tek değişkenli karşılaştırmalarında **anlamli fark bulunan** ve hastaların durumunun kötüye gidişinde prediktif değişken olabileceği düşünölen toplam **34 değişken** LASSO regresyonuna dahil edilmiştir.

Bu değişkenler; yaş, DM, HT, KAH, kronik böbrek hastalığı, kronik böbrek yetmezliğı, akut böbrek yetmezliğı, kronik obstruktif akciğer hastalığı/astım, kanser öyküsü, nefes darlığı, başvuru anındaki semptom süresi, ateş, oksijen saturasyonu, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin, aspartat aminotransferaz, üre, kreatinin, albümin, laktat dehidrogenaz, sodyum, kalsiyum, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, ferritin, d-dimer, troponin, Pro-B tipi natriüretik peptit (Pro-BNP), fibrinojen, interlökin-6 (IL-6), HRCT bulgularıdır.





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

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





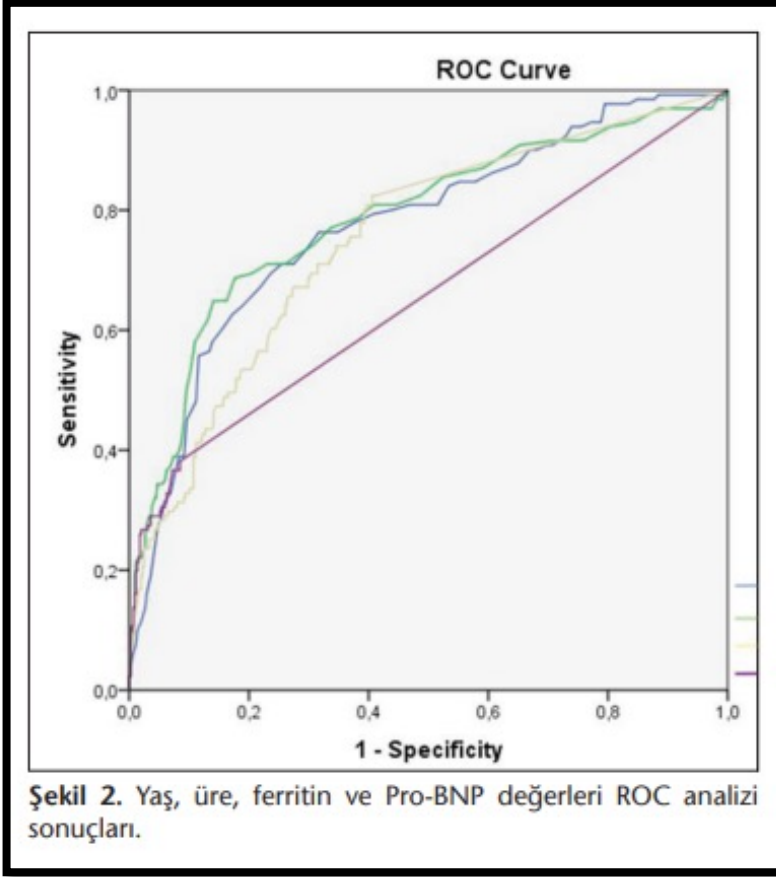
Tablo 3. Ciddi seyirli hastalık ile ilişkili prognostik faktörlerin logistik regresyon modeli sonuçları

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

\*p< 0.05.

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





Bu değişkenler için eşik değerler ("cut-off point"):

Yaş (**59.5**),

Üre (**33.5 mg/dL**),

Ferritin (**50.8 µg/L**)

Pro-BNP (**881 pg/mL**) olarak bulunmuştur.



# TARTIŞMA

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



- COVID-19 fatalite hızı sağlık alt yapısı yanında bazı demografik özelliklere göre de ülkeler arası değişiklik göstermektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda da görüldüğü üzere **yaş**; ciddi hastalık seyri ve fatalite açısından en önemli demografik özelliklerden biridir.
- Noor FM ve ark. tarafından yapılan geniş çaplı bir metaanalizde de 65 yaş üstü hastalarda fatalitenin 3.59 kat daha yüksek olduğu görülmüştür.



- Hastalığın ilk görüldüğü yer olan Wuhan'dan yapılan bir çalışmada; hastanede yatan hastaların fatalitesini öngörmek için iki farklı modelleme kullanılmıştır.
- Klinik modellemede; ileri yaş, HT ve KAH olması risk faktörü olarak saptanırken (sensivite %92, spesi fite %77) laboratuvar verilerinin modellemesinde; h-CRP, periferal kapiller oksijen saturasyonu, nötrofil/lenfosit oranı, D-dimer, AST, GFR değerleri risk faktörleri olarak saptanmıştır (sensivite %100, spesifite %92).
- Laboratuvar verileri kullanılarak oluşturulan modelleme, klinik modellemeden fataliteyi öngörmede istatistiksel olarak daha anlamlı saptanmıştır (p= 0.0157).



- Velavan ve ark. tarafından; hafif ve şiddetli COVID-19 hastaları için laboratuvar belirteçleri karşılaştırılmış ve lenfosit sayısı, CRP, d-dimer, ferritin, kardiyak troponin ve IL-6 serum seviyelerinin prognozda önemli olduğu vurgulanmıştır.
- Fransa'dan yapılan bir çalışmada ise ciddi seyirli hastalık ile ilişkili faktörler arasında; erkek cinsiyet, ileri yaş, nefes darlığı ve vücut kitle indeksinin 25-29.9 arasında olmasının yanında CRP yüksekliği, nötrofil hakimiyeti ve lenfopeni gibi laboratuvar parametreleri de bildirilmiştir.
- Bizim çalışmamızda da laboratuvar değerlerinden **üre, ferritin** ve **Pro-BNP** değerleri ciddi hastalık için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır.

1. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. Int J Infect Dis 2020;95:304-7.

2. Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020.



- Sonuç olarak; ciddi hastalık seyri açısından bağımsız risk faktörlerinin dikkate alınarak riskin öngörülmesi hekim ve diğer sağlık çalışanlarına yakın takip, erken ve uygun tedavi ile fatalitenin düşürülmesi ve sürecin uygun yönetimi açısından yol gösterici olacaktır.
- Bunun yanında hastane yatak veya mali kapasite açısından sınırlı kaynakları olan ülkelerde, düşük risk öngörülen kişilerde gereksiz yere uzun süre hastaneye yatışlarını önleyerek, hastane yataklarının optimum kullanımını için de yardımcı olacaktır.





TEŞEKKÜRLER

